ÖSTERREICHISCHE AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN
MATHEMATISCH-NATURWISSENSCHAFTLICHE KLASSE

UNIVERSITY OF HAWAII
LIBRARY
MAR 19 '65

MONATSHEFTE FÜR CHEMIE

UND VERWANDTE TEILE ANDERER WISSENSCHAFTEN

HERAUSGEGEBEN VON
L. EBERT UND F. WESSELY

SCHRIFTLEITUNG
F. GALINOVSKY

78. BAND, 1.—2. HEFT
MIT 24 TEXTABBILDUNGEN
(AUSGEGEBEN IM JANUAR 1948)

WIEN
SPRINGER-VERLAG
1948

Mh. Chem.

Die Österreichische Akademie der Wissenschaften

Mathematisch-Naturwissenschaftliche Klasse

Sitzungstage: 8. u. 22. I., 5. u. 19. II., 4. III., 15. u. 29. IV., 13. V., 10. u. 24. VI., 7. u. 21. X., 4. u. 18. XI., 2. XII.

Monatshefte für Chemie

1. Für alle mit der Zeitschrift zusammenhängenden Fragen besteht innerhalb der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Klasse die „Kommission für die Monatshefte für Chemie".

2. Die Zeitschrift erscheint bis auf weiteres in einzeln berechneten Heften, je 5 bis 6 Hefte bilden einen Band. Der Preis eines Heftes richtet sich nach seinem Umfang und nach den entstandenen Herstellungskosten. Für Lieferungen in das Ausland gelten Auslandspreise.

3. Für die Aufnahme kommen ausschließlich Originalarbeiten in Betracht, deren Umfang 20 Seiten nicht übersteigt. Es wird empfohlen, jedem Manuskript normalen Umfanges eine kurze Zusammenfassung (bis zu 10 Druckzeilen) beizufügen (vgl. 5.). Jede Arbeit hat eine Angabe über das Institut, aus dem sie stammt, oder die Anschrift des Verfassers zu enthalten. Abhandlungen polemischen Inhalts werden nur aufgenommen, wenn sie tatsächliche Richtigstellungen enthalten.

4. Der Text soll so knapp wie nur möglich gefaßt sein; Abbildungen, Tabellen usw. sind auf das Nötigste zu beschränken; Formeln sind möglichst raumsparend zu schreiben. In Fällen, wo ein Rückgriff auf umfangreiches Belegmaterial auf die Dauer gesichert werden soll, kann der Verfasser dieses Material — vorteilhaft in mehrfacher Ausfertigung — bei der Akademiekanzlei, Wien I/1, Universitätsplatz 2, hinterlegen; von dort kann es Interessenten zur Einsicht freigegeben oder für begrenzte Frist leihweise zur Verfügung gestellt werden. Hierüber wird in der in den Monatsheften erscheinenden gekürzten Arbeit ein Vermerk angebracht.

5. Manuskripte für die Monatshefte sind an die Schriftleitung, Herrn Priv.-Doz. Dr. F. Galinovsky, Wien IX/71, Währinger Straße 38 (Tel. A 10-4-50) einzusenden. Die Schriftleitung bestätigt dem Einsender den Tag des Posteinganges. Die Herausgeber legen die von ihnen als geeignet befundenen Manuskripte in der jeweils nächsten Sitzung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Klasse vor. Hierüber erscheint eine Mitteilung (falls laut Ziffer 3 der Text für eine kurze Zusammenfassung eingereicht wurde, unter deren Beifügung) im „Anzeiger der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Klasse der Österreichischen Akademie der Wissenschaften", der unmittel-

Fortsetzung auf der III. Umschlagseite

Inhaltsverzeichnis

78. Band / 1.—2. Heft

Seite

Breitenbach, J. W. und H. Schneider. Die Kinetik der Verzögerung von Polymerisationsreaktionen 1

Kofler, A. und **L.** Zur Bestimmung der Schmelzpunkte instabiler Modifikationen organischer Stoffe 13

Kofler, A. und **L.** Eine Schnellmethode zur Aufnahme von Schmelzdiagrammen 23

Hromatka, O. und **E. Engel.** Über das Acetonylmercaptan und seine Umwandlungsprodukte. I. Mitt. über α-Ketomercaptane 29

Hromatka, O. und **E. Engel.** Über das 2,5-Dimethyl-2,5-endoxy-1,4-dithian. II. Mitt. über α-Ketomercaptane 38

Hoffmann-Ostenhof, O. und **E. Biach.** Untersuchungen über bakteriostatische Chinone und andere Antibiotica. IV. Mitt.: Hemmungswirkungen verschiedener Antibiotica auf die Eiweißspaltung durch Papain . . . 53

Kofler, A. Quasi-eutektische Synkristallisation bei organischen Stoffgemischen: Dreistoffsysteme 58

Kofler, A. und **M. Brandstätter.** Zur isomorphen Vertretbarkeit von H, OH, Cl: s-Trinitrobenzol, Pikrinsäure, Pikrylchlorid 65

Bretschneider, H. Über die partielle Acylierung der Aminogruppe in phenolischen Phenylalkanonaminen und Phenylalkanolaminen und weitere Umwandlungen solcher N-Acyl-Verbindungen. (4. Mitt. über Studien auf dem Gebiete der Phenylalkanolamine) 71

Fortsetzung auf der III. Umschlagseite

Die Kinetik der Verzögerung von Polymerisationsreaktionen.

Von J. W. Breitenbach und H. Schneider.

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

Mit 2 Abbildungen.

(Eingelangt am 30. April 1946. Vorgelegt in der Sitzung am 9. Mai 1946.)

A. Theorie.

I. Differentialansätze.

Über die Wirkung von Polymerisationsverzögerern liegt eine große Zahl qualitativer und zum Teil auch quantitativer Befunde vor, so daß es lohnend erscheint, die Kinetik dieses Vorganges in einem größeren Umfang, als es bisher geschehen ist[1], auszubauen.

Der hier gegebenen Behandlung liegt die folgende Definition des Verzögerers zugrunde:

Als Verzögerer wird ein Stoff bezeichnet, der in den Polymerisationsvorgang eine zusätzliche Abbruchsreaktion einführt, der also, in geringer Menge dem Monomeren zugesetzt, sowohl die Polymerisationsgeschwindigkeit als auch den mittleren Polymerisationsgrad der dabei entstehenden Polymerisate herabsetzt.

Die Differentialansätze für die Teilreaktionen der Polymerisationskettenreaktion lauten[2]:

Startgeschwindigkeit

$$dc^{\times}/dt = k_1 c_m \text{ od. } k_1 c_m^2 \tag{1}$$

Wachstumsgeschwindigkeit

$$-dc_m/dt = k_2 c^{\times} c_m \tag{2}$$

Abbruchsgeschwindigkeit

$$-dc^{\times}/dt = k_3 c^{\times} \text{ od. } k_3 c^{\times} c_m \tag{3}$$

zusätzliche, durch den Verzögerer eingeführte Abbruchsgeschwindigkeit

$$-dc_v/dt = k'_3 c^{\times} c_v \tag{4}$$

[1] *J. W. Breitenbach* und *H. L. Breitenbach*, Z. physik. Chem. (A) **190**, 361 (1942).
[2] *J. W. Breitenbach*, Mh. Chem. **71**, 275 (1938).

c_m: Konzentration des Monomeren,

c^x: Konzentration der zum Wachstum angeregten Molekel, unabhängig von der Kettenlänge,

c_v: Konzentration des Verzögerers,

k_1, k_2, k_3, k'_3: Geschwindigkeitskonstanten der betreffenden Reaktionen; wenn sie von der Kettenlänge des an der Reaktion beteiligten c^x abhängig sind, dann bedeuten sie die entsprechenden Mittelwerte.

Die Meßgrößen, die der kinetischen Behandlung zugrunde gelegt werden können, sind:

1. Die Geschwindigkeit des Verzögererumsatzes (4)

$$-dc_v/dt = k'_3 c^x c_v$$

2. Die mittlere Kettenlänge der bei Gegenwart des Verzögerers entstehenden Polymerisate.

Der mittlere Polymerisationsgrad eines Polymerisates ist gegeben durch

$$\overline{P} = \Sigma n_i P_i / \Sigma n_i \qquad (5)$$

(n_i: Molzahl der Molekel mit dem Polymerisationsgrad P_i)

Wird das Verhältnis zwischen Abbruchs- und Wachstumsgeschwindigkeit W als unabhängig von der Kettenlänge angenommen, so wird bei differentiellem Umsatz jeweils ein bestimmter Bruchteil α der Mole jeder Kettenlänge zur nächsthöheren Kettenlänge weiterwachsen, während der Bruchteil $(1-\alpha)$ stabilisiert wird, wobei

$$\alpha = W/1+W \qquad (6)$$

Die Molzahlen des Di-, Tri-, Tetrameren usw. im Polymerisat verhalten sich also wie $1:\alpha:\alpha^2:\ldots$ usw. Daraus folgt für den mittleren Polymerisationsgrad bei differentiellem Umsatz $\overline{P}_d$

$$\overline{P}_d = (2+3\alpha+4\alpha^2+\ldots)/(1+\alpha+\alpha^2+\ldots) = 1/(1-\alpha)+1 \qquad (7)$$

und aus (6)

$$\overline{P}_d = W+2 \qquad (8)$$

oder falls man 2 neben W vernachlässigen kann (praktisch von mittleren Kettenlängen von 100 aufwärts)

$$\overline{P}_d = W \qquad (9)$$

Werden die Polymerisate durch Viskositätsmessungen charakterisiert, so ist bei Gültigkeit der *Staudinger*schen Beziehung für einheitliche Polymerisate die Grundviskosität einer Mischung gegeben durch

$$\overline{[\eta]} = K_M \frac{\Sigma n_i P_i^2}{\Sigma n_i P_i} \qquad (10)$$

Zur Beachtung!

Um die aus technischen Gründen aufgelaufenen erheblichen Rückstände an Manuskripten möglichst rasch veröffentlichen zu können, werden die beiden Bände 78 und 79 der Monatshefte ausnahmsweise gleichzeitig in zwei verschiedenen Druckereien hergestellt. Hierbei wird es sich leider nicht vermeiden lassen, daß die Arbeiten teilweise nicht in der Reihenfolge des Einlaufes, bzw. der technischen Erledigung, herauskommen. Wir bitten die Autoren um Verständnis für diese Maßnahme, die unter den gegebenen Verhältnissen die einzig mögliche war, um der Rückstände Herr zu werden und ein pünktliches Erscheinen der künftig einlaufenden Beiträge zu gewährleisten. In den fertigen Bänden werden die Arbeiten in der richtigen Reihenfolge angeordnet sein.

Wir weisen weiter auf die neuen Richtlinien für die Abfassung und Behandlung der Manuskripte hin, die auf dem Umschlag jedes Heftes abgedruckt sind, aber auch gesondert beim Verlag angefordert werden können. Auch an dieser Stelle bitten wir dringend, im Interesse der redaktionellen Bearbeitung und des allerseits erwünschten raschen Erscheinens der künftigen Veröffentlichungen, um kurze, präzise und den Internationalen Nomenklatur-Vorschlägen entsprechende Gestaltung der Beiträge.

Herausgeber und Verlag.

Aus dem oben angegebenen Verhältnis der Molzahlen folgt

$$\overline{[\eta]} = K_M \frac{4+9\alpha+16\alpha^2+\ldots}{2+3\alpha+4\alpha^2+\ldots} \tag{11}$$

und weiter

$$\overline{[\eta]} = K_M \left(\frac{2-\alpha}{1-\alpha} + \frac{\alpha}{(2-\alpha)(1-\alpha)}\right) \tag{12}$$

Schließlich ergibt sich

$$\overline{[\eta]} = K_M \left(W+2+\frac{W(W+1)}{W+2}\right) \tag{13}$$

und wenn wieder 2 neben W vernachlässigt werden kann

$$\overline{[\eta]} = K_M 2 \overline{P}_d \tag{14}$$

3. Die Polymerisationsgeschwindigkeit (in der Zeiteinheit in Polymeres umgesetztes Monomeres) bei Gegenwart des Verzögerers ist, falls die entstehenden Polymeren mindestens einen Polymerisationsgrad von etwa 100 besitzen, mit hinreichender Genauigkeit gegeben durch

$$dc_P/dt = k_2 c^{\times} c_m \tag{15}$$

Der Ausdruck für $c^{\times}$ ist abhängig von den Annahmen über die Kinetik der Teilreaktionen. In der folgenden Tabelle 1 sind einige einfache Formen zusammengestellt.

Tabelle 1.

Konzentration der zum Wachstum angeregten Molekel $c^{\times}$.

Abbruch	Start	
	$k_1 c_m$	$k_1 c^2_m$
$k_3 c^{\times} + k'_3 c^{\times} c_v$	$k_1 c_m/(k_3 + k'_3 c_v)$	$k_1 c^2_m/(k_3 + k'_3 c_v)$
$k_3 c^{\times} c_m + k'_3 c^{\times} c_v$	$k_1 c_m/(k_3 c_m + k'_3 c_v)$	$k_1 c^2_m/(k_3 c_m + k'_3 c_v)$

Wir haben uns die Aufgabe gestellt, die Abhängigkeit der oben angeführten Meßgrößen von der Konzentration des Verzögerers zu untersuchen, das heißt, wir betrachten solche Versuchsbedingungen, bei denen die Konzentration des Monomeren praktisch konstant bleibt und in die betreffende Geschwindigkeitskonstante einbezogen werden kann. Das bedeutet für den Versuch, daß bei der verzögerten Polymerisation höchstens einige Prozent Monomeres umgesetzt werden dürfen, damit die hier gewonnenen Beziehungen noch mit genügender Genauigkeit anwendbar sind.

Unter diesen Bedingungen modifiziert sich der Ausdruck für $c^{\times}$ zu

$$c^{\times} = k_1/(k_3 + k'_3 c_v) \tag{16}$$

Führen wir zur Vereinfachung ein: $k_3/k'_3 = A$ (17)

$$k_2/k_3' = B \tag{18}$$

so erhalten wir für die Meßgrößen die folgenden Ausdrücke:

Verzögererumsatz

$$-dc_v/dt = k_1 c_v/(A+c_v) \tag{19}$$

mittlerer Polymerisationsgrad

$$\overline{P}_d = B/(A+c_v)+2 \tag{20}$$

Polymerisationsgeschwindigkeit

$$dc_P/dt = k_1 B/(A+c_v) \tag{21}$$

II. Verzögererumsatz.

Durch Integration von (19) erhält man

$$k_1 t = A \ln c_o/c_t + c_o - c_t \tag{22}$$

wobei wir der Einfachheit halber die Konzentration des Verzögerers jetzt mit c, also seine Anfangskonzentration mit c_o, die zur Zeit t mit c_t bezeichnen. Daraus kann c_t als Funktion der Reaktionsdauer in einer Potenzreihe dargestellt werden. Betrachtet man die relative Konzentration c_t/c_o, so erhält man

$$c_t/c_o = 1 - \frac{k_1}{A+c_o} t + \frac{A k_1^2}{2(A+c_o)^3} t^2 - \frac{A k_1^3 (A-2c_o)}{6(A+c_o)^5} t^3 + \ldots . \tag{23}$$

Die Geschwindigkeit des Umsatzes des Verzögerers ist bestimmt durch die Größen k_1 und A und diese können daher aus der gemessenen Umsatzgeschwindigkeit berechnet werden. Wird z. B. die Halbwertszeit τ', bzw. τ'' bei zwei verschiedenen Ausgangskonzentrationen des Verzögerers c_o', c_o'' gemessen, so erhält man

$$k_1 = \frac{1}{2} \frac{c_o' - c_o''}{\tau' - \tau''} \tag{24}$$

$$A = \frac{1}{ln2} \left(k_1 \tau - \frac{c_o}{2}\right) \tag{25}$$

oder, wenn allgemeiner bei zwei verschiedenen Ausgangskonzentrationen die Zeit t' bzw. t'' gemessen wird, nach der der gleiche Bruchteil p des Verzögerers umgesetzt ist,

$$k_1 = p \frac{c_o' - c_o''}{t' - t''} \tag{26}$$

$$A = \frac{1}{ln \frac{1}{1-p}} (k_1 t - p c_o) \tag{27}$$

Da aber bei größerem Umsatz die Verhältnisse durch Nebenreaktionen gestört sein können, wird es häufig erwünscht sein, die Größen k_1 und A aus der Anfangsgeschwindigkeit zu ermitteln. Dazu muß man einmal einen Überblick gewinnen, mit welcher Genauigkeit sich diese Anfangsgeschwindigkeit bei der gegebenen Form der Umsatzgleichung bestimmen läßt.

Eine einfache Form für die Anfangsgeschwindigkeit des Verzögererumsatzes besteht, wenn k_3 neben $k'_3 c_o$ oder, was dasselbe ist, A neben c_o vernachlässigt werden kann. Dann ist

$$-dc/dt = k_1 \qquad (28)$$

Durch diese Beziehung ist die Maximalgeschwindigkeit gegeben, die der Verzögererumsatz erreichen kann.

Eine entsprechend einfache Form für eine endliche Reaktionsdauer besteht, wenn während der ganzen betrachteten Reaktionsdauer A neben c vernachlässigt werden kann, dann ist

$$c_t = c_o - k_1 t \qquad (29)$$

Praktisch ist das der Fall, wenn die Geschwindigkeit der thermischen Abbruchsreaktion nicht mehr als etwa 1% der der Verzögererreaktion ist.

Für unsere Zwecke am vorteilhaftesten ist es, alle Konzentrationen relativ zu der des Monomeren anzugeben, also in Molen Verzögerer und in Grundmolen Polymeres auf ein Mol Monomeres. Entsprechend sind im folgenden auch die Größen k_1, A und B durch die Konzentration des Monomeren dividiert. Als Zeiteinheit ist bei allen Zahlenangaben die Stunde angenommen.

Bei einer Verzögererkonzentration von 10^{-3} Molen auf ein Mol Monomeres darf A höchstens 10^{-5} betragen, damit (28) anwendbar ist. Nimmt A gegen c_o zu, so sinkt die Geschwindigkeit des Verzögererumsatzes, bis etwa bei $A = 1$ für die zulässigen Konzentrationen (maximal 10^{-2} Mole Verzögerer auf ein Mol Monomeres) der Verzögercharakter praktisch verlorengeht. Einen Überblick über die Größe der Anfangsgeschwindigkeit des Verzögererumsatzes gibt Tabelle 2.

Tabelle 2.

Anfangsgeschwindigkeit des Verzögererumsatzes in Abhängigkeit von c_o und A für $k_1 = 1 \cdot 10^{-5}$.

(Die Anfangsgeschwindigkeit ist dem k_1-Wert direkt proportional.) $v_a = -dc_o/dt$, absolute Geschwindigkeit; $v_r = -dc_o/c_o dt$, relative Geschwindigkeit.

A	1	$1 \cdot 10^{-2}$	$1 \cdot 10^{-4}$
c_o	v_r $0{,}995 \cdot 10^{-5}$	$66{,}7 \cdot 10^{-5}$	$1960 \cdot 10^{-5}$
$5 \cdot 10^{-3}$	v_a $0{,}498 \cdot 10^{-9}$	$3340 \cdot 10^{-9}$	$9800 \cdot 10^{-9}$
	v_r $0{,}999 \cdot 10^{-5}$	$95{,}2 \cdot 10^{-5}$	$1670 \cdot 10^{-5}$
$5 \cdot 10^{-4}$	v_a $4{,}995 \cdot 10^{-9}$	$476 \cdot 10^{-9}$	$8350 \cdot 10^{-9}$
	v_r $1{,}00 \cdot 10^{-5}$	$99{,}5 \cdot 10^{-5}$	$6670 \cdot 10^{-5}$
$5 \cdot 10^{-5}$	v_a $0{,}500 \cdot 10^{-9}$	$49{,}8 \cdot 10^{-9}$	$3340 \cdot 10^{-9}$

Einen Überblick über die Formen der Zeitumsatzkurven geben die Abb. 1 und 2.

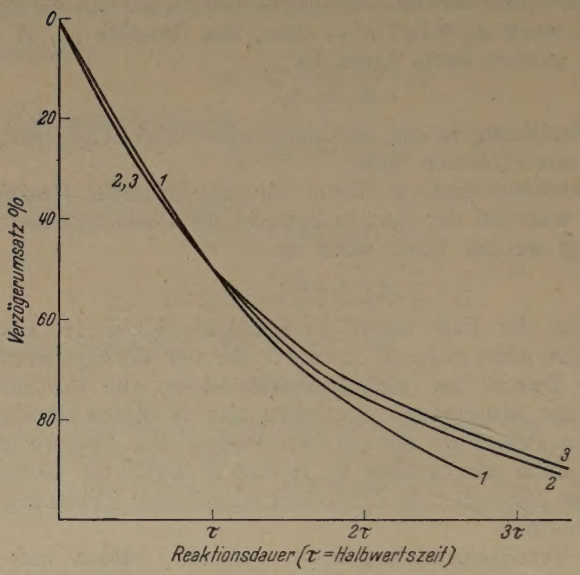


Abb. 1. Verzögererumsatz in Abhängigkeit von c_0. ($A = 10^{-2}$). (1: $c_0 = 1 \cdot 10^{-2}$; 2: $c_0 = 1 \cdot 10^{-3}$; 3: $c_0 = 1 \cdot 10^{-4}$.)

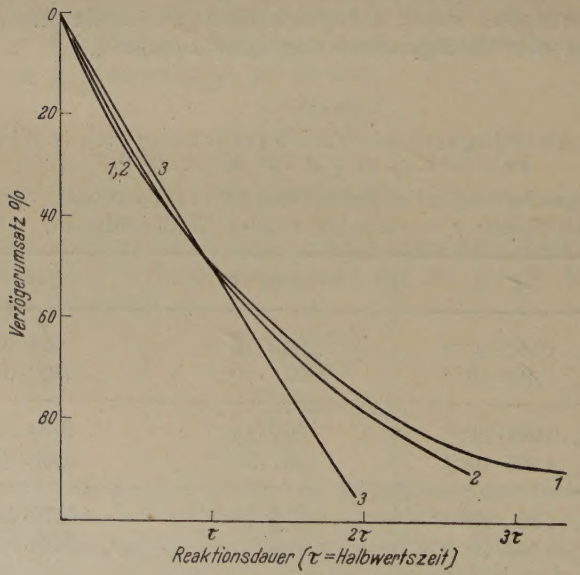


Abb. 2. Verzögererumsatz in Abhängigkeit von A. ($c_0 = 1 \cdot 10^{-2}$). (1: $A = 1$; 2: $A = 1 \cdot 10^{-2}$; 3: $A = 1 \cdot 10^{-4}$.)

Bei den hier möglichen Formen erweist es sich als ausreichend, die bis etwa maximal 20% Verzögererumsatz gemessenen Umsätze nach einer quadratischen Form zu mitteln, wobei dann der Koeffizient des linearen Gliedes mit genügender Genauigkeit die Anfangsgeschwindigkeit angibt.

Tabelle 3.

Vergleich der extrapolierten mit der theoretischen Anfangsgeschwindigkeit für $c_o = 2 \cdot 10^{-3}$ und $k_1 = 3{,}6 \cdot 10^{-6}$.

A	$-dc_o/c_o dt = k_1/(A + c_o)$	$(-dc_o/c_o dt)$ extrapoliert
1	$3{,}6 \cdot 10^{-6}$	$3{,}583 \cdot 10^{-6}$
10^{-4}	$1{,}715 \cdot 10^{-3}$	$1{,}717 \cdot 10^{-3}$

Aus den Anfangsgeschwindigkeiten bei zwei verschiedenen Konzentrationen c_o kann ebenfalls k_1 und A berechnet werden.

III. Polymerisationsgeschwindigkeit.

Die Integration von (21) läßt sich durchführen, wenn man das dt aus (19) durch dc_V substituiert. Man erhält

$$dc_P = -B\, dc_v/c_v \tag{30}$$

und daraus

$$c_P = B \ln c_o/c_t \tag{31}$$

das heißt, es muß unabhängig von der absoluten Konzentration des Verzögerers bei gleichem relativem Umsatz desselben die gleiche Menge Polymeres gebildet werden.

Zur Ermittlung von $B = k_2/k'_3$ ist diese Form nur geeignet, wenn man gleichzeitig c_P und c_v mißt. Durch Messung der Anfangsgeschwindigkeit der Polymerisation bei drei verschiedenen Konzentrationen kann man k_1, A und B erhalten.

Zur Gewinnung eines Maßes für die Abbruchswirkung eines Verzögerers genügt schließlich, wenn die Geschwindigkeit der unverzögerten Polymerisation v^o bekannt und die Bedingung für die Gültigkeit von (15) erfüllt ist, die Messung der Anfangsgeschwindigkeit der verzögerten Polymerisation v. Es ist

$$k'_3/k_1 k_2 = \frac{1}{c_v}\left(\frac{1}{v} - \frac{1}{v^o}\right) \tag{32}$$

oder auch

$$1/A = \frac{1}{c_v}\left(\frac{v^o}{v} - 1\right) \tag{33}$$

IV. Mittlerer Polymerisationsgrad.

Für den integralen mittleren Polymerisationsgrad $\overline{P}_i$ eines bei endlichem Verzögererumsatz von der Zeit O bis t gebildeten Polymerisats ergibt sich unter der Voraussetzung der Gültigkeit von (9) und (21)

$$\overline{P}_i = (k_2/k_1 k'_3\, t)\; ln\; c_o/c_t \tag{34}$$

Bei gleichem relativen Verzögererumsatz muß sich daher der mittlere Polymerisationsgrad der bei verschiedener Verzögerer-Anfangskonzentration erhaltenen Polymerisate umgekehrt wie die zugehörigen Reaktionsdauern verhalten.

Zur Berechnung des k_2/k'_3 wird wieder am besten der mittlere Polymerisationsgrad des bei zwei verschiedenen Anfangskonzentrationen entstehenden Anfangspolymerisates herangezogen.

Ist der mittlere Polymerisationsgrad des Anfangspolymerisates der unverzögerten Polymerisation $\overline{P}_d^o$ bekannt, so genügt schließlich die Bestimmung des entsprechenden $\overline{P}_d$-Wertes bei einer Verzögererkonzentration. Es ist

$$1/B = \frac{1}{c_v}\left(\frac{1}{\overline{P}_d} - \frac{1}{\overline{P}_d^o}\right) \tag{35}$$

und

$$1/A = \frac{1}{c_v}\left(\frac{\overline{P}_d^o}{\overline{P}_d} - 1\right) \tag{36}$$

Durch gleichzeitige Messung des Polymerisationsumsatzes c_P und des mittleren Polymerisationsgrades $\overline{P}_i$ nach einer bestimmten Reaktionsdauer kann aus (31) und (34) k_1 bestimmt werden.

$$k_1 = c_P/t\overline{P}_i \tag{37}$$

V. Weitere Wirkungen des Verzögerers.

Die Messung der Geschwindigkeit des Verzögererumsatzes führt in vielen Fällen zu Werten für diese, die größer sind, als dem bisher behandelten Reaktionsschema entspricht. Zur Erklärung dieses Umstandes bestehen verschiedene Möglichkeiten.

1. Es tritt zusätzlich eine Katalyse der Startreaktion ein, das heißt, der k_1-Wert wird gegen den der bei der gleichen Temperatur stattfindenden thermischen Polymerisation erhöht. In die Differentialansätze kommt an Stelle von k_1 der Ausdruck $k_1 + k'_1 c_v$. Das ergibt im einzelnen:

$$-dc_v/dt = (k_1 + k'_1 c_v)\, c_v/(A + c_v) \tag{38}$$

$$\overline{P}_d = B/(A + c_v) \tag{39}$$

$$dc_p/dt = B(k_1 + k'_1 c_v)/(A + c_v) \tag{40}$$

Die Integration von (38) und (40) führt zu wenig übersichtlichen Ausdrücken; man wird hier zur Auswertung am besten wieder die Anfangs-

geschwindigkeiten heranziehen. Die Form des $\overline{P}_d$ ist dieselbe wie ohne Katalyse des Primärvorganges.

2. Der Verzögerer kann auch noch unabhängig von der Abbruchsreaktion mit dem Monomeren reagieren. Für den Verzögererumsatz besteht die Differentialgleichung

$$-dc_v/dt = k_1 c_v/(A + c_v) + k_4 c_v \qquad (41)$$

Die Differentialansätze für Polymerisationsgeschwindigkeit und mittleren Polymerisationsgrad bleiben unverändert. Die Integration liefert in allen Fällen sehr unübersichtliche Ausdrücke, z. B. für den Verzögererumsatz

$$t = \frac{A}{k_4 A + k_1} \ln \frac{c_o}{c_t} + \frac{k_1}{k_4 (k_4 A + k_1)} \ln \frac{k_4 c_o + k_4 A + k_1}{k_4 c_t + k_4 A + k_1} \qquad (42)$$

Zur Auswertung werden also auch hier die Anfangsgrößen herangezogen. Einfacher werden die Ausdrücke nur, wenn die Geschwindigkeit des thermischen Abbruchs neben der der Abbruchsreaktion mit dem Verzögerer vernachlässigt werden kann, dann ergibt sich z. B. an Stelle von (42)

$$t = (1/k_4) \ln (k_1 + k_4 c_0)/(k_1 + k_4 c_t) \qquad (43)$$

3. Der Verzögerer kann mit dem Monomeren Mischpolymerisate bilden. Die Geschwindigkeit des Verzögererumsatzes ist gegeben durch die Summe der Verzögererabbruchs- und Wachstumsreaktion. Die Kinetik der Mischpolymerisation ist noch zu wenig untersucht, um hier schon ein tragfähiges Schema aufstellen zu können.

B. Vergleich mit der Erfahrung.

Ein Vergleich mit der Erfahrung kann, wenn auch nur in beschränktem Umfang, sowohl für einen sehr stark wirksamen Verzögerer, das Chloranil[3], als auch für einen solchen mäßiger Wirksamkeit, das Trimethylchinon[4], bei der Polymerisation des Styrols durchgeführt werden[5].

---

[3] *J. W. Breitenbach* und *V. Taglieber*, Ber. dtsch. chem. Ges. **76**, 272 (1943)

[4] *J. W. Breitenbach*, unveröffentlichte Versuche.

[5] Zur Gruppe der stark wirksamen, dem Chloranil vergleichbaren Verzögerer gehören von den bisher untersuchten Substanzen noch Monochlorchinon, Bromanil, Phenanthrenchinon, Chrysenchinon, Chloranilsäure und Benzochinon. An der Grenze zu den schwachen Verzögerern stehen – die in Klammern beigesetzten Zahlen bedeuten die nach (32) berechnete Abbruchswirkung bei 90° C relativ zu. der des hier ausführlicher behandelten Trimethylchinons – Trichlormethylchinon (5,3) und Toluchinon (4,4). Zu den schwachen Verzögerern gehören zunächst wieder eine Reihe von Chinonen: Dimethylchinon (1,9), Thymochinon (1,9), 1,4-Naphthochinon (1,7), Trimethylchinon (1), Tetramethylchinon (0,1); dann andere Stoffe mit analogem Wirkungsmechanismus: Kupfer-2-oleat (0,6), Acetylendicarbonsäure (0,5), Schwefel (0,37), Hydrazobenzol (0,27), m-Dinitrobenzol (0,14), Nitrobenzol (0.04), Phenylacetylen (0,005), Azobenzol (0,005); schließlich einige Reduktionsmittel: Brenzkatechin (0,07), p-Phenylendiamin (0,07), Hydrochinon (0,03). Wirksame Verzögerer, die sich wegen der stark hervortretenden Nebenreaktionen in ein quantitatives Schema nicht einordnen lassen, sind Jod und Stickoxyd.

I. Chloranil.

Über den Zusammenhang zwischen der Verzögererkonzentration und dem Styrolumsatz unterrichtet die folgende Tabelle:

Tabelle 4.

Styrolumsatz bei Gegenwart von Chloranil bei 90° C.

Mittlere Chloranilkonzentration Mole / Mol Styrol	Auf ein Mol umgesetztes Chloranil umgesetzte Mole Styrol
$4{,}41 \cdot 10^{-3}$	2,02
$3{,}55 \cdot 10^{-3}$	2,7
$3{,}19 \cdot 10^{-3}$	2,9
$2{,}96 \cdot 10^{-3}$	2,5
$2{,}64 \cdot 10^{-3}$	2,0
$2{,}05 \cdot 10^{-3}$	2,7

Aus diesen Zahlen kann man zu einer Abschätzung des $A = k_3/k'_3$ kommen, da ja der mittlere Polymerisationsgrad der entstandenen Polymeren höchstens den auf ein Mol Chloranil umgesetzten Molen Monomeres gleichgesetzt werden kann. Aus (20) folgt als Höchstwert für $k_2 k'_3$ die Größenordnung 10^{-3} (man muß hier allerdings berücksichtigen, daß durch die Bindung an das Chloranil der niederste Polymerisationsgrad im Polymerisat auch 1 und daher $\overline{P}_d$ auch $W+1$ sein kann) und daraus mit dem aus der thermischen Polymerisation folgenden $k_2/k_3 = 10^3$ für k_3/k'_3 die Größenordnung 10^{-6}. Man kann daher in guter Annäherung in dem untersuchten Bereich A neben c_v vernachlässigen und erhält für die Startgeschwindigkeit

aus der Anfangsgeschwindigkeit des Verzögererumsatzes

$$k_1 = 6{,}85 \cdot 10^{-5} \tag{44}$$

aus der Halbwertszeit des Verzögererumsatzes

$$k_1 = 5{,}10 \cdot 10^{-5} \tag{45}$$

Die Übereinstimmung ist nicht völlig befriedigend; die möglichen Ursachen wurden schon früher diskutiert. Viel auffälliger ist aber die größenordnungsmäßige Nichtübereinstimmung mit dem k_1-Wert, der sich aus dem Umsatz und dem mittleren Polymerisationsgrad der ungestörten thermischen Polymerisation bei der gleichen Temperatur ergibt[6], nämlich

$$k_1 = 3{,}6 \cdot 10^{-6} \tag{46}$$

Nimmt man an, daß der aus der Chloranilverzögerung berechnete k_1-Wert $6{,}85 \cdot 10^{-5}$ richtig ist, so würde das bedeuten, daß der mittlere Polymerisationsgrad der thermischen, bei 90° erhaltenen Polymerisate nur $^1/_{19}$ des osmotisch-viskosimetrisch ermittelten Wertes beträgt.

Wie wir aber gesehen haben, bestehen auch andere Möglichkeiten, einen gegenüber der reinen Verzögererwirkung erhöhten Verzögererumsatz zu erklären. Es kämen vor allem Katalyse oder Nebenreaktionen in Frage. Wenn A neben c_v vernachlässigt werden kann, ergibt sich in

[6] *G. V. Schulz* und *E. Husemann*, Z. physik. Chem. (B) **36**, 184 (1937).

beiden Fällen eine lineare Abhängigkeit der Anfangsgeschwindigkeit des Verzögererumsatzes von der Verzögererkonzentration

$$-dc_v/dt = k_1 + k'_1 c_v \tag{47}$$

bezwecklich

$$-dc_v/dt = k_1 + k_4 c_v \tag{48}$$

Hier müssen noch entsprechende Messungen ausgeführt werden.

Daß aber die aus der Verzögererwirkung berechnete Größe k_1 eine reelle Bedeutung hat, macht auch ihre im folgenden berechnete Temperaturabhängigkeit wahrscheinlich.

Die Temperaturabhängigkeit von k_1 läßt sich durch eine *Arrhenius*-Gleichung wiedergeben; es ergibt sich eine Aktivierungsenergie von 22,2 kcal, welche befriedigend mit der der Startreaktion der Styrolpolymerisation übereinstimmt.

Tabelle 5.[7]

Polymerisationsverzögerung durch $2 \cdot 10^{-3}$ Mole Chloranil auf ein Mol Styrol bei verschiedenen Temperaturen.

Temperatur °C	Halbwertszeit des Chloranilumsatzes (Stunden)	k_1
80	48,5	$2{,}06 \cdot 10^{-5}$
90	21,0	$4{,}78 \cdot 10^{-5}$
100	8,3	$12{,}1 \cdot 10^{-5}$
110	4,0	$25{,}0 \cdot 10^{-5}$

II. Trimethylchinon.

Es wurde bei 90° bei drei verschiedenen Ausgangskonzentrationen die Halbwertszeit des Verzögererumsatzes, der dabei polymerisierte Bruchteil des Styrols und die Grundviskosität dieses Polymerisates bestimmt.

Tabelle 6.

Polymerisation des Styrols bei Gegenwart von Trimethylchinon bei 90°C.

Anfangskonzentration (Mole/Mol Monomeres)	Halbwertszeit (Stunden)	Styrolumsatz (%)	Grundviskosität (η)
$2 \cdot 10^{-3}$	20,5	2,4	$1{,}5 \cdot 10^{-2}$
$1 \cdot 10^{-3}$	13,0	2,3	$2{,}2 \cdot 10^{-2}$
$0{,}5 \cdot 10^{-3}$	9,8	2,3	$3{,}4 \cdot 10^{-2}$

Die Halbwertszeit ist, wie es (22) verlangt, mit guter Annäherung eine lineare Funktion von c_o. Aus den Halbwertszeiten erhält man

$$k_1 = 7{,}0 \cdot 10^{-5} \tag{49}$$

$$A = 5{,}8 \cdot 10^{-4} \tag{50}$$

In Übereinstimmung mit (31) ist der Polymerisationsumsatz zur Halbwertszeit unabhängig von der Ausgangskonzentration. Für B ergibt sich

$$B = 3{,}3 \cdot 10^{-2} \tag{51}$$

[7] *J. W. Breitenbach* und *H. Schneider*, unveröffentlichte Versuche.

Auch die Beziehung (33) ist erfüllt, wenn man das Verhältnis der mittleren Polymerisationsgrade dem der gemessenen Grundviskositäten gleichsetzt, was nach (14) korrekt ist.

$$(\bar{\eta})_{2\cdot10^{-3}} : (\bar{\eta})_{1\cdot10^{-3}} : (\bar{\eta})_{0{,}5\cdot10^{-3}} = 1 : 1{,}5 : 2{,}3$$
$$\tau_{0{,}5\cdot10^{-3}} : \tau_{1\cdot10^{-3}} : \tau_{2\cdot10^{-3}} = 1 : 1{,}6 : 2{,}1 \qquad (52)$$

Auffälligerweise stimmt der hier ermittelte k_1-Wert fast völlig mit dem aus der Chloranilverzögerung folgenden überein, ist also wieder um mehr als eine Größenordnung höher als der aus der thermischen Polymerisation berechnete. In gleicher Weise weichen alle aus den kinetischen Daten, nämlich aus den *A*- und *B*-Werten berechneten mittleren Polymerisationsgrade von den osmotisch-viskosimetrisch bestimmten ab. Durch eine weitergehende kinetische Untersuchung wird es wohl möglich sein, den Grund für diese Diskrepanzen zu finden.

III. Chloranil bei Peroxydkatalyse.

Tabelle 7[3].

Halbwertszeit des Chloranilumsatzes und k_1 bei verschiedenen Chloranilkonzentrationen bei der durch $5\cdot10^{-4}$ Mole Benzolperoxyd auf ein Mol Styrol katalysierten Polymerisation bei 50°C.

Anfangskonzentration des Chloranils (Mole/Mol Styrol)	Halbwertszeit des Chloranilumsatzes (Stunden)	k_1
$1{,}25\cdot10^{-3}$	23,5	$2{,}7\cdot10^{-5}$
$2{,}50\cdot10^{-3}$	32	$3{,}9\cdot10^{-5}$
$5{,}0\cdot10^{-3}$	39	$6{,}4\cdot10^{-5}$

Die k_1-Werte sind wieder unter der Voraussetzung berechnet, daß A neben c_o vernachlässigt werden kann. Sie zeigen eine deutliche Abhängigkeit von der Verzögererkonzentration. Das spricht gegen den hier angenommenen Mechanismus. Aus der unverzögerten Polymerisation bei der gleichen Peroxydkonzentration und Temperatur ergibt sich

$$k_1 = 1{,}7\cdot10^{-6} \qquad (53)$$

Dieser Wert ist wieder um mehr als eine Größenordnung kleiner.

Hier ist es nun gelungen, experimentell die Bildung von Mischpolymerisaten aus Chloranil und Styrol nachzuweisen[8]. Dieser Befund ist geeignet, zunächst wenigstens eine qualitative Erklärung zu liefern. Wenn nämlich das Mischpolymerisat im Mittel in einer Molekel n Molekel Chloranil enthält, so ist der bei Gegenwart von Cholanil erhaltene $k_1^{Chl.}$-Wert

$$k_1^{Chl.} = n\,k_1 \qquad (54)$$

also erstens größer als der aus der unverzögerten Polymerisation berechnete, und zweitens wird seine Abhängigkeit von c_o auf die plausible Zunahme von n mit c_o zurückgeführt.

[8] *J. W. Breitenbach* und *H. Schneider*, Ber. dtsch. Ges. **76**, 1088 (1943).

Zur Bestimmung der Schmelzpunkte instabiler Modifikationen organischer Stoffe*.

Von **A. und L. Kofler** (Innsbruck).

Mit 7 Abbildungen.

(Eingelangt am 29. März 1946. Vorgelegt in der Sitzung am 29. Mai 1947.)

Während sich bei einem Teil der instabilen Modifikationen organischer Stoffe der Schmelzpunkt ohne weiteres nicht nur mit Mikromethoden, sondern auch mit Makromethoden feststellen läßt, begegnet man bei der Schmelzpunktbestimmung vieler anderer instabiler Formen großen, manchmal unüberwindlichen Schwierigkeiten. Im folgenden wird eine Reihe von Versuchsanordnungen angegeben, die es in vielen Fällen ermöglichen, direkt oder indirekt den Schmelzpunkt auch an sehr unbeständigen Modifikationen festzustellen.

Zur *Herstellung instabiler Modifikationen* für mikroskopische Untersuchungen sind im allgemeinen zwei Verfahren in Verwendung, und zwar: 1. die Kristallisation aus der Schmelze; 2. die Sublimation. Im ersten Fall werden filmartige, zusammenhängende Kristallaggregate gebildet; im zweiten Fall vorzugsweise Einzelkristalle, Kristalldrusen oder auch Aggregate aus Skelettkristallen. Lösungsmittel eignen sich wohl hin und wieder gut zur Verfolgung bestimmter Modifikationen, zur Erzeugung sehr instabiler oder möglichst vieler Modifikationen jedoch nicht. Besonders gute Dienste leisten Lösungsmittel für die Untersuchung enantiotroper Modifikationen[1].

Entsprechend den beiden Herstellungsarten und deren verschiedenen Ergebnissen werden zur weiteren Untersuchung z. T. verschiedene Eigenschaften herangezogen. Zur Kennzeichnung und Identifizierung instabiler Formen ist bei den filmartigen Aggregaten aus Schmelzen neben der Schmelzpunktbestimmung die Verfolgung des Phasencharakters, daher die thermodynamische Untersuchung besonders geeignet, während bei den durch Sublimation erhaltenen Einzelkristallen außer der Schmelzpunktbestimmung kristallographische und kristalloptische Beobachtungen im Vordergrund stehen.

---

* Anmerkung. Diese Arbeit wurde im März 1945 bei den „Ber. dtsch. chem. Ges." eingereicht und konnte dort aus kriegsbedingten Gründen nicht erscheinen.

[1] *O. Lehmann,* Molekularphysik, Leipzig 1888.

Die stabile und die instabile Modifikation lassen sich bei einer bestimmten Temperatur dadurch unterscheiden, daß letztere *leichter verdampft* und die *größere Löslichkeit* besitzt. In einem durch Sublimation erhaltenen mikroskopischen Präparat kann man z. B. beim Erwärmen oft an der Reihenfolge der Verflüchtigung die Stabilitätsgrade der vorliegenden Modifikationen erkennen. In ähnlicher Weise läßt sich der Stabilitätsgrad einer Kristallart bei Behandlung mit Lösungsmittel feststellen, da instabile Formen in Lösung gehen, während sich stabilere Kristallarten abscheiden.

Der Dampfdruck steigt mit zunehmender Temperatur; er kann für einen bestimmten Druck durch eine Kurve dargestellt werden[2, 3]. Wenn sich die *Dampfdruckkurven* zweier fester Phasen unterhalb der Dampfdruckkurve der flüssigen Phase $f-f$ schneiden, entsteht ein Umwandlungspunkt (u der Abb. 1); die beiden Phasen sind reversibel ineinander umwandelbar (enantiotrop[1]). Unterhalb der Temperatur von u wandelt sich I in II um, oberhalb von u II in I. Liegt der Schnittpunkt der beiden Kurven aber

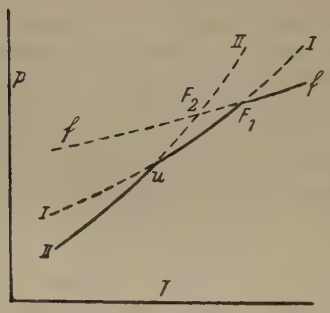


Abb. 1.
Dampfdruckkurven bei Enantiotropie.

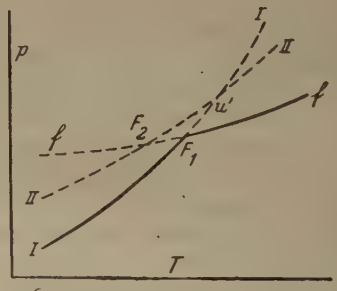


Abb. 2.
Dampfdruckkurven bei Monotropie.

oberhalb der der flüssigen Phase (u' der Abb. 2), so ist der Umwandlungspunkt nicht reell und die Umwandlung kann während des Erwärmens bis zum Schmelzpunkt (gleichbleibender Druck vorausgesetzt) nur in einer Richtung vor sich gehen, das ist in Abb. 2 nur die Umwandlung von II in I (monotrop[1]). Der Umwandlungspunkt kann in bezug auf die Schmelzpunkte der entsprechenden Phasen alle möglichen Lagen haben. Verhältnismäßig tief liegt er z. B. bei s-Trinitrobenzol, dessen Modifikationen II (Schmp. 110°) und IV (Schmp. 106°) einen Umwandlungspunkt bei 85°[4] besitzen. Die bei 146° schmelzende Molekülverbindung Pikrinsäure + Phenanthren wandelt sich bei 106° reversibel um[5]. Der Umwandlungspunkt kann aber auch ganz nahe dem Schmelzpunkt liegen

---

[2] *W. Ostwald,* Lehrbuch d. allg. Chemie I, Leipzig 1855, S. 695; Z. physik. Chem. **22**, 313 (1879).
[3] *P. Groth,* Elemente d. physik.-chem. Kristallographie, München und Berlin 1921.
[4] *A. Kofler,* Z. physik. Chem. **188**, 201 (1941).
[5] *A. Kofler,* Z. Elektrochemie **50**, 200 (1944).

(Voluntal[6]) oder in seltenen Fällen mit ihm zusammenfallen (β-Naphthol[7]).

Die *Haltbarkeit instabiler Formen* kann alle möglichen Grade besitzen: zwischen Formen, die man direkt auch bei der mikroskopischen Beobachtung nie zu Gesicht bekommt, sondern nur aus dem Sekundärgefüge des entstandenen Kristallisates erschließen kann, und solchen, die sich auch in Gegenwart der stabilen Modifikation kaum oder gar nicht umwandeln, gibt es alle Übergänge. Die Haltbarkeit einer instabilen Form hängt mit ihrem Umwandlungsvermögen in eine stabilere Form zusammen, das einerseits von spontanem Keimbildungsvermögen (s. K. V.) der stabileren Form, anderseits von ihrer linearen Umwandlungsgeschwindigkeit (l. U. G.) bedingt ist. Beide Eigenschaften sind temperaturabhängig; erstere wird außerdem von dem gitterstrukturellen Verwandtschaftsgrad der betreffenden Phasen, Grenzflächenvorgängen[8], mechanischen Deformationen[9, 10] usw. beeinflußt, letztere von der Art der Umwandlung.

Die l. U. G. steigt mit der Temperatur und nimmt mit Sinken der Temperatur wegen der verminderten Platzwechselvorgänge ab, so daß sie oft bei einem „Indifferenzpunkt" Null werden kann[3]. Die Temperaturabhängigkeit wird beeinflußt von der Art der Umwandlung, d. h. davon, ob sich die beiden Modifikationen reversibel oder irreversibel ineinander umwandeln. Reversibel umwandelbare Modifikationen befinden sich im Umwandlungspunkt im Gleichgewicht; dementsprechend wird sich die l. U. G. mit Annäherung an den Umwandlungspunkt verringern bzw. die Tendenz zur Umwandlung mit Entfernung von diesem Gleichgewichtspunkt steigen. Entfernt man sich vom Umwandlungspunkt aber weiter zu tieferen Temperaturen, so nimmt die l. U. G. wegen der verminderten Platzwechselvorgänge wieder ab; die Kurve besitzt daher ein Maximum, wie beim Schwefel von *Gernez*[11], bei organischen Stoffen von *Lautz*[12] gezeigt wurde. Bei Annäherung an den Umwandlungspunkt sinkt daher die l. U. G. mit zunehmender Temperatur, um bei Überschreitung desselben wieder zu steigen.

Bei monotropen Stoffen steigt die l. U. G. kontinuierlich mit zunehmender Temperatur an. Unter bestimmten Bedingungen ist dies nicht der Fall, und zwar dann, wenn der virtuelle Umwandlungspunkt u' in Abb. 2 nahe der Dampfdruckkurve der flüssigen Phase $f-f$ liegt und daher bereits die Abnahme der l. U. G. als Ausdruck der Annäherung an den Umwandlungspunkt überwiegt. Diese Überlegung ist deshalb wichtig, weil es hier von der Art des Erwärmens abhängig sein kann, ob man die instabile Form vor der Umwandlung zum Schmelzen bringen kann oder nicht. Erwärmt man in solchen Fällen sehr rasch bis zu Temperaturen

---

[6] *A. Kofler,* Arch. Pharm. u. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **281**, 8 (1942).
[7] *A. Kofler,* Ber. dtsch. chem. Ges. **75**, 998 (1942).
[8] *M. Volmer,* Kinetik d. Phasenbildung, Dresden u. Leipzig 1939.
[9] *W. G. Burgers,* Z. Physik **67**, 605 (1931); **81**, 143 (1933).
[10] *E. Cohen* und *Lieshout,* Z. physik. Chem. (A) **173**, 1 (1935).
[11] *Gernez,* J. Phys. Chim. (2) **2**, 159 (1883); (2) **3**, 58 u. 286 (1884); (2) **4**, 349 (1885), zit. n. *Lautz*[12].
[12] *H. Lautz,* Z. physik. Chem. **84**, 611 (1913).

in der Nähe des Schmelzpunktes, so kann es gelingen, die instabile Modifikation zum Schmelzen zu bringen, während sie sich bei langsamerem Erhitzen restlos umwandelt. Beispiele für dieses Verhalten sind Zimtsäure[13, 14], Diphenylamin[15]. Auch bei β-Naphthol, das einen Grenzfall zwischen monotropen und enantiotropen Stoffen darstellt, da der Schmelzpunkt mit dem Umwandlungspunkt zusammenfällt[7], läßt sich die gleiche Erscheinung beobachten. Im allgemeinen wird ein Sinken der Umwandlungsgeschwindigkeit wegen Annäherung an den virtuellen Umwandlungspunkt dann zu erwarten sein, wenn der Schmelzpunkt der instabilen Form sehr nahe dem der stabilen Form liegt.

Für die Schmelzpunktbestimmung an instabilen Formen bestehen folgende Möglichkeiten.

I. Die direkte Bestimmung
   1. an Kristallisaten aus der Schmelze,
   2. an Sublimaten.

II. Die indirekte Bestimmung
   1. auf Grund der Schmelzkurve im Zweistoffsystem,
   2. mittels der eutektischen Temperatur mit geeigneten Testsubstanzen.

Bei der *Kristallisation aus der Schmelze* ist im allgemeinen für die Ausbildung instabiler Modifikationen eine starke und rasche Unterkühlung vorteilhaft. Sehr starke Unterkühlungen können aber in vielen Fällen wieder die Ausbildung der stabilen Form begünstigen. Das Vorgehen bei der Schmelzpunktbestimmung richtet sich danach, ob bei der Kristallisation aus der Schmelze *nur* eine instabile Form entstanden ist oder ob mehrere Formen mit oder ohne die stabile Form gebildet werden. Entsteht nur *eine* instabile Modifikation, so kann in vielen Fällen der Schmelzpunkt derselben bestimmt werden wie z. B. bei Acetamid[16].

In manchen Fällen kann aber die Schmelzpunktbestimmung wegen regelmäßig auftretender Keime einer stabileren bzw. der stabilen Form schwierig sein. Man hat dann zwei Möglichkeiten, um die Schmelzpunktbestimmung trotzdem durchführen zu können. Erstens legt man das entstandene instabile Kristallisat erst auf den auf Temperaturen in der Nähe des zu erwartenden Schmelzpunktes vorgewärmten Heiztisch und erwärmt sofort weiter. Zweitens wartet man bei der Kristallisation nicht ab, bis die Schmelze vollständig zur instabilen Form erstarrt ist, sondern beobachtet auf einem kalten Mikroskop das Auftreten der ersten Keime und überträgt dann sofort auf den entsprechend vorgewärmten Heiztisch. Letzteres Verfahren muß man auch einhalten, wenn mehrere instabile Modifikationen nebeneinander entstehen. Auf diese Weise kann man z. B. Modifikation V des Pikrylchlorids[17] zum Schmelzen bringen oder die verschiedenen Modifikationen des Nikotinsäureamids[18] auseinanderhalten.

---

[13] *A. Kofler* und *M. Brandstätter*, Z. physik. Chem. **192**, 71 (1943).
[14] *A.* und *L. Kofler*, Ber. dtsch. chem. Ges. **5**, 1649 (1942).
[15] *A. Kofler*, Ber. dtsch. chem. Ges. **16**, 871 (1943).
[16] *R. Müller*, Z. physik. Chem. **86**, 191 (1914).
[17] *A. Kofler* und *M. Brandstätter*, Z. physik. Chem. **192**, 60 (1943).
[18] *A.* und *L. Kofler*, Ber. dtsch. chem. Ges. **76**, 718 (1943).

In manchen Fällen entsteht sofort neben der instabilen Form die stabile, welche zwar häufig bei Raumtemperatur die instabile Form nur langsam zum Verschwinden bringt, beim Erhitzen jedoch die restlose Umwandlung der instabilen Modifikation verursacht. In diesen Fällen kann ein einfacher Kunstgriff zum Ziel führen. Man stellt sich einen dünnen Kristallfilm der betreffenden Substanz her und reißt dann das Deckglas vom Objektträger ab. Dabei werden Teile der instabilen Form aus dem allgemeinen Verband gerissen. Man wählt eine Stelle mit isoliert liegenden Bruchstücken instabiler Kristalle aus, bedeckt den Objektträger mit einem neuen Deckglas und überträgt auf den entsprechend vorgewärmten Heiztisch. Bei größerer Flüchtigkeit verwendet man für die Schmelzpunktbestimmung besser das abgerissene Deckglas und legt es auf einen neuen Objektträger auf. Beim Erwärmen wandelt sich jetzt oft noch der größte Teil des Kristallisates um; an isoliert liegenden Bruchstücken der instabilen Form gelingt aber die Schmelzpunktbestimmung, ehe die Umwandlung eintritt. Mit dieser *„Abreißmethode"* läßt sich z. B. der Schmelzpunkt der instabilen, stets neben der stabilen Form entstehenden Modifikation II bei Chlor- oder Bromacetanilid bestimmen. Die Dimorphie der beiden Stoffe ist im Schrifttum[19] bekannt, jedoch ohne Angabe der Schmelzpunkte der instabilen Modifikationen. Bei der mikroskopischen Bestimmung findet man für die Form II des Chloracetanilids 157°, beim Bromacetanilid 162°.

Häufig ist die Kristallisationsgeschwindigkeit der entstehenden instabilen Form sehr groß, so daß ein Übertragen des Präparates auf den vorgewärmten Heiztisch erst nach vollständiger Erstarrung möglich ist. Auch in diesen Fällen ist es besser, an dem eben erstarrten Präparat sofort die Schmelzpunktbestimmung anzuschließen und nicht die Abkühlung so weit zu treiben, bis sich in dem Kristallisat infolge der Kontraktion Sprünge ausgebildet haben, da die Keimbildung an solchen Grenzstellen im allgemeinen stark gesteigert ist.

Nicht selten ist die beim Erwärmen auftretende Umwandlung in eine stabilere bzw. in die stabile Form darauf zurückzuführen, daß die Keimbildung derselben auf Grund einer gitterstrukturellen Verwandtschaft erfolgt. Ein Abhalten der Keime von außen nützt dann nichts, wie z. B. bei Dibenzyl[20] oder bei β-Naphthol[7]. In solchen Fällen können mitunter Beimengungen, die die instabile Form stabilisieren, zum Ziele führen. In anderen Fällen tritt die Kristallisation durch stabile Impfkeime ein, die von außen auf die Schmelze oder Kristallisate wirken und sich bei aller Vorsicht nicht vermeiden lassen. Impfwirkung ist dann zu vermuten, wenn die Umwandlung immer vom Deckglasrand ausgeht. In solchen Fällen ist das Abdichten des mikroskopischen Präparates durch eine zähe Flüssigkeit (Kartoffelsirup, Deckglaskitt, Kanadabalsam usw.) von Vorteil. Auch die Schmelze eines zweiten Stoffes kann wirksam abschließen. So wurden z. B. die beiden instabilen Modifikationen des Brenzkatechins zuerst in einem Kontaktpräparat mit Nikotinsäureamid, welch letzteres das Brenzkatechin vollständig einschloß, beobachtet[15].

---

[19] *L. Deffet,* Repertoire des composés organiques polymorphes, Liége 1942.
[20] *A. Kofler* und *M. Brandstätter,* Z. physik. Chem. (A) **160**, 341 (1942).

Zur Identifizierung der verschiedenen aus der Schmelze entstandenen instabilen Modifikationen reichen in vielen Fällen rein äußerliche morphologische Merkmale aus. In anderen Fällen aber ist die rein morphologische Betrachtung, die Interferenzfarben sowie die Verfolgung der Wachstumserscheinungen[21] unzuverlässig, weil diese Eigenschaften stark von der kristallographischen Lage der betreffenden Kristalle abhängen. Häufig zeigt sich, daß bei der Herstellung der Kristallisate zwischen Deckglas und Objektträger ganz bestimmte Lagen so bevorzugt sind, daß die Kristalle immer dieselben morphologischen Merkmale tragen. In anderen Fällen aber treten verschiedene kristallographische Lagen nebeneinander auf. So entstehen bei der instabilen Modifikation des Acetanilids neben langen, rasch wachsenden Stengeln auch rautenförmige Kristalle, die nur langsam wachsen und dem Querschnitt der Stengel entsprechen. Manche „Unterarten" von Modifikationen, die bei gleichem Schmelzpunkt verschiedenes Verhalten bezüglich der Morphologie und des Wachstumsmechanismus zeigen, sind nur auf verschiedene kristallographische Lagen zurückzuführen.

Kommt man mit der Schmelzpunktbestimmung instabiler Kristallisate aus Schmelzen nicht zum Ziele, so ist die *Sublimation* heranzuziehen. Die Herstellung instabiler Modifikationen organischer Stoffe mittels Sublimation wurde wiederholt beschrieben[22, 23]. Wegen des höheren Dampfdruckes instabiler Formen werden zur Erzeugung derselben verhältnismäßig niedrige Temperaturen und im allgemeinen normaler Druck verwendet.

Auch bei den Einzelkristallen oder kleinen Kristallaggregaten, wie sie bei der Sublimation entstehen, sind in vielen Fällen morphologische Merkmale für die Identifizierung gut verwendbar. Jedoch ist hier die Mannigfaltigkeit bezüglich der kristallographischen Lage weitaus größer als bei der Herstellung der Kristalle aus der Schmelze und daher noch viel größere Vorsicht bei der Beurteilung der einzelnen Kristalle notwendig. Liegen mehrere Modifikationen nebeneinander vor, so kann man besonders bei langsamem Erwärmen schon an der Reihenfolge der Flüchtigkeit die Stabilitätsverhältnisse erkennen. Häufig verdampfen instabile Formen, bevor sie zum Schmelzen gebracht werden können, z. B. Chloracetanilid, Veronal usw. Hier kann wieder durch verschiedene Kunstgriffe, wie rasches Erwärmen oder Auflegen auf den entsprechend vorgewärmten Heiztisch, eine Schmelzpunktbestimmung ermöglicht werden. Bei der Untersuchung von Sublimaten ist immer darauf zu achten, daß diese oben am Deckglas haften und nicht am Objektträger. Durch die isolierte Lage der Einzelkristalle besteht bei Sublimaten eher die Möglichkeit, sie unverwandelt zum Schmelzen zu bringen als bei jeder anderen Herstellungsart. Sie führt daher (vorausgesetzt, daß die Substanz in befriedigender Weise zu sublimieren vermag) oft dann zum Ziel, wenn bei der Kristallisation aus der Schmelze immer Umwandlung erfolgt. So läßt sich z. B. bei Acetanilid durch Sublimation ohne weiteres die instabile Form herstellen und ihr Schmelzpunkt mit 100° bestimmen, während sich die instabile Form bei Kristallisation aus der

---

[21] *C. Weygand,* Chem. Morphologie, Leipzig 1941.

[22] *L.* und *A. Kofler,* Mikroskopische Methoden in der Mikrochemie, Wien und Leipzig 1936.

[23] *L. Kofler,* Mikromethoden zur Kennzeichnung organischer Substanzen, Ver. Dtsch. Chemiker, Beiheft 46, 1942. *A. Kofler,* Mikromethoden zur Kennzeichnung organischer Stoffe und Stoffgemische, Innsbruck 1947.

Schmelze immer vor ihrem Schmelzen in die stabile umwandelt. Im Schrifttum [1, 16, 19] finden sich zwar verschiedene Angaben über die Existenz und Kristallographie der instabilen Form des Acetanilids, jedoch keine über den Schmelzpunkt. Offenbar wurde die Sublimation bisher nicht versucht.

Es gibt jedoch instabile Modifikationen, deren Schmelzpunkte sich trotz aller Kunstgriffe nicht direkt bestimmen lassen. Hier kann man mitunter auf *indirektem* Wege zu recht guten Ergebnissen über die Lage des Schmelzpunktes gelangen. Wie oben erwähnt, kommen zwei Möglichkeiten in Frage: 1. die thermodynamische Untersuchung der instabilen Form des betreffenden Stoffes in Mischungen mit einer isomorphen oder auch nicht isomorphen Substanz, 2. die Bestimmung der eutektischen Temperatur mit geeigneten Testsubstanzen.

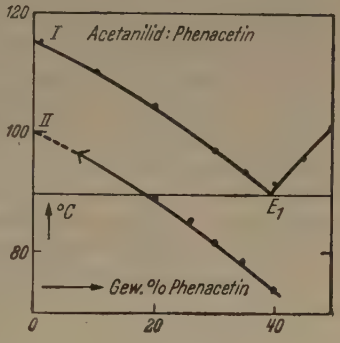


Abb. 3.

Der erste Weg ist deshalb gangbar, weil durch Beimengungen bekanntlich die Haltbarkeit instabiler Formen zunehmen bzw. die Umwandlungsgeschwindigkeit herabgesetzt werden kann und daher die Schmelzpunkte instabiler Formen in Mischungen erhalten werden können. So wird z. B. die instabile Modifikation von Acetanilid, die immer spontan aus der Schmelze entsteht, die sich aber beim Erwärmen rasch umwandelt, in Mischungen mit Phenacetin so stabilisiert, daß ihr Schmelzpunkt ohne weiteres bestimmt werden kann. Verbindet man die bei einer Reihe von Mischungen erhaltenen Punkte, so entsteht ein Kurvenast, der bei seiner Verlängerung die Ordinate für die reine Substanz bei 100° trifft (Abb. 3). Dieselbe Temperatur konnte, wie bereits oben erwähnt, für die instabile Form auch an Sublimaten festgestellt werden, woraus sich eine sehr befriedigende Genauigkeit der indirekten Bestimmung ergibt. Eine genauere Beschreibung des Systems Acetanilid : Phenacetin, in dem eine unbeständige Molekülverbindung gebildet wird, erfolgt an anderer Stelle.

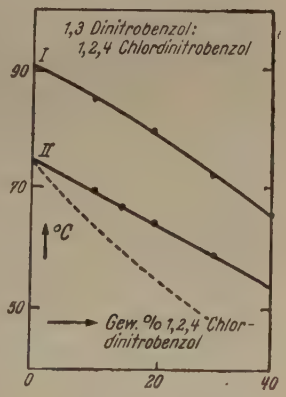


Abb. 4.

In ähnlicher Weise konnte für Modifikation II des 1,3-Dinitrobenzols von *Brandstätter*[24] ein Schmelzpunkt von 75° indirekt festgelegt werden. 1,3-Dinitrobenzol besitzt 3 Modifikationen, von denen III immer spontan bei stärkerer Unterkühlung entsteht, sich aber sofort von unzähligen Zentren aus (offenbar auf Grund gitterstruktureller Verwandtschaft) in I umwandelt, so daß ein feinkörniges Aggregat resultiert. II entsteht seltener und bildet

[24] *M. Brandstätter*, Mh. Chem. **76**, 350 (1947).

strahlige Aggregate, die mit fortschreitender Umwandlungsfront, also in anderer Weise als III, von I rasch umgewandelt werden, so daß die Schmelzpunktbestimmung nicht gelingt. In Mischungen mit 1, 2, 4-Chlordinitrobenzol erfolgt auf Grund von Mischkristallbildung eine Stabilisierung der Form II, so daß sich ihre Teilkurve festlegen läßt. Zunächst konnte als letzter Punkt der einer Mischung mit 20% Chlordinitrobenzol[24] ermittelt werden. Verwendet man aber den Kunstgriff, daß man das Deckglas, wie oben beschrieben, nach erfolgter Kristallisation vom Präparat abreißt und nun die Schmelzpunktbestimmung an diesen Präparaten vornimmt, so lassen sich bei allen Mischungen bis zu 98% 1,3-Dinitrobenzol die Schmelzpunkte der Form II feststellen. Man erhält bei 98% einen Schmelzpunkt von 74°, woraus sich die Annahme von 75° für den Schmelzpunkt der Form II als gut übereinstimmend ergibt (Abb. 4).

Der zweite Weg der indirekten Bestimmung des Schmelzpunktes instabiler Formen *mittels der eutektischen Temperatur* mit einer geeigneten Testsubstanz ist deshalb möglich, weil in vielen Fällen, in denen wegen rascher Umwandlung oder Verflüchtigung in der Nähe des Schmelzpunktes letzterer nicht mehr bestimmt werden kann, eutektische Temperaturen noch eindeutig festgestellt werden können. Dabei befindet sich die Testsubstanz in Form eines Mikrosublimates auf dem Objektträger, die polymorphe Substanz an der Unterseite des Deckglases[25, 23]. Beim Erhitzen eines derartigen mikroskopischen Präparates sieht man nacheinander den eutektischen Schmelzbeginn der einzelnen Modifikationen.

Die Verwendung der Testsubstanz als Mikrosublimat hat mehrere Vorteile. Die Kristalle sind gleichmäßig verteilt, haften bei nicht allzu großer Substanzmenge fest am Objektträger und sind in irgend einer Weise regelmäßig gestaltet, so daß sie sich von den Kristallen der zu untersuchenden Substanz leicht unterscheiden lassen. Diese befindet sich an der Unterseite des Deckglases, und zwar entweder ebenfalls als Mikrosublimat oder als erstarrte Schmelze. Letzteres erreicht man durch Abreißen des Deckglases von einer zwischen Objektträger und Deckglas erstarrten Schmelze. Das Deckglas wird, ohne es zu verschieben, leicht an den Objektträger angedrückt, um eine Berührung zwischen den beiden Substanzen herbeizuführen. Eine innigere Vermischung erfolgt dann beim Erhitzen des Präparates auf dem Mikroskop dadurch, daß die Testsubstanz vom Objektträger zum Deckglas zu sublimieren beginnt und sich dort auf den Kristallen der zu untersuchenden Substanz niederschlägt. Nicht jede Substanz ist in gleicher Weise als Testsubstanz geeignet; sie soll einen ähnlichen oder etwas tieferen Schmelzpunkt besitzen; leicht, aber nicht allzu leicht flüchtig sein und in den Mikrosublimaten nicht in verschiedenen Modifikationen auftreten. Das Aufsuchen geeigneter Testsubstanzen wird durch unsere Schmelzpunkttabellen[23], die die entsprechenden Daten enthalten, erleichtert.

Voraussetzung für die Anwendung dieser Arbeitsweise ist, daß monotrope Modifikationen vorliegen, deren Dampfdruckkurven annähernd parallel verlaufen, ferner, daß die zu prüfende Substanz mit der Testsubstanz keine Mischkristalle bildet und der Zustand der Schmelze bei Unterkühlung nicht geändert wird. Treffen diese Forderungen zu, so verlaufen die Teilkurven der stabilen und der instabilen Form parallel zueinander. Abb. 5 zeigt den Verlauf der Teilkurven von 3 instabilen Formen des 1, 2, 4-Bromdinitrobenzols mit Methylacetanilid. Bei diesem System wurde das eutektische

[25] *L. Kofler,* Ber. dtsch. chem. Ges. **76**, 1096 (1943).

Mengenverhältnis der stabilen Formen festgestellt und ferner die drei eutektischen Temperaturen der instabilen Modifikationen des Bromdinitrobenzols

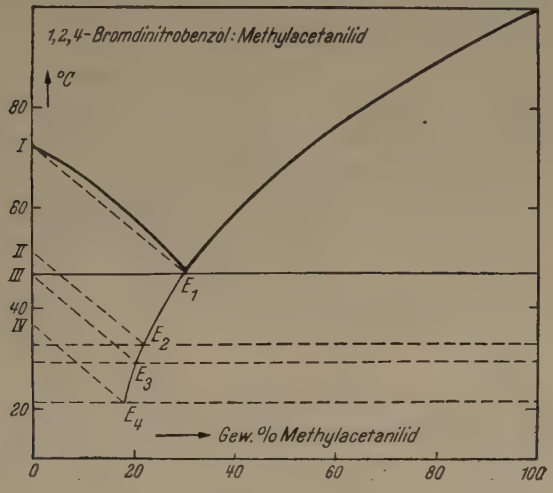


Abb. 5.

mit Methylacetanilid *direkt* im Kontraktpräparat[26] bestimmt. Die Schmelzpunkte der vier hier verwendeten Modifikationen sind nach *Brandstätter*[24]

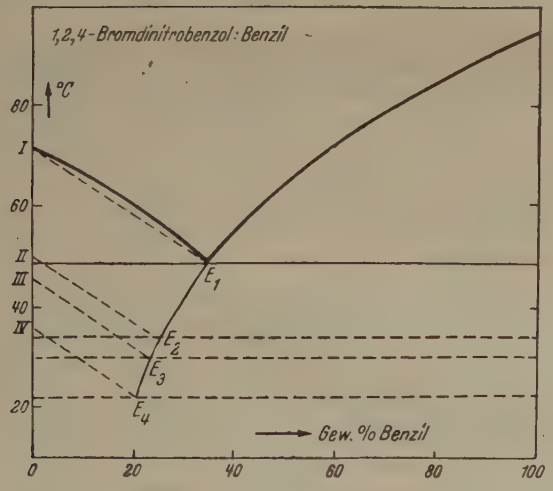


Abb. 6.

I 72°, II 51°, III 46°, IV 41°. Der parallele Verlauf kann am besten durch Verschiebung der durch den Schmelzpunkt der stabilen Form und durch den

[26] *A. Kofler.* Z. physik. Chem. **187**, 201 (1940); **187**, 363 (1941); Naturwiss. **31**, 553 (1943).

eutektischen Punkt (30% Methylacetanilid) gelegten Geraden (Richtungsgeraden) erkannt werden. So treffen in Abb. 5 die zur Richtungsgeraden $I - E_1$ gelegten Parallelen durch $II - E_2$, $III - E_3$ und $IV - E_4$ mit der Verlängerung der von rechts abfallenden Teilkurve der Testsubstanz gut in einem Punkt, dem jeweiligen Eutektikum ($E_1 = 47^0$, $E_2 = 32^0$, $E_3 = 29^0$, $E_4 = 21^0$), zusammen.

Ganz analog verlaufen die Teilkurven der Modifikationen im System Bromdinitrobenzol : Benzil (Abb. 6). Das Eutektikum der stabilen Form liegt bei 35% Benzilgehalt und 49°; die instabilen Modifikationen geben folgende Werte: $E_2 = 34^0$, $E_3 = 30^0$, $E_4 = 22^0$.

Auch im System Acetamid : m-Dinitrobenzol, Abb. 7, in dem die Konzentration des Eutektikums der instabilen Form mikroskopisch direkt festgestellt werden konnte, findet man gute Übereinstimmung der Parallelität.

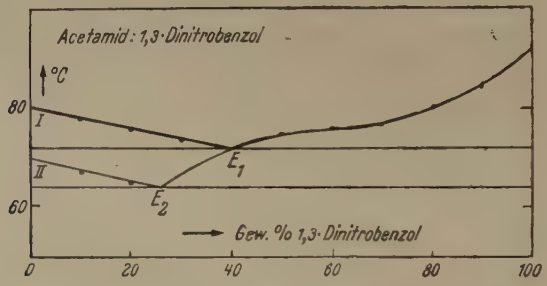


Abb. 7.

E_1 liegt bei 40% m-Dinitrobenzol und 72°, E_2 bei 26% und 64°. Die Form der rechten Teilkurve des Zustandsdiagrammes läßt in diesem Fall auf die Nähe einer Mischungslücke der flüssigen Phasen schließen; Acetamid zeigt eine solche mit einer Reihe von aromatischen Stoffen, wie Azobenzol, Benzil, Naphthalin, Benzamid, Acetanilid und Acenaphthen, worüber an anderer Stelle berichtet werden soll.

Die von *Müller*[16] an einigen Zweistoffsystemen bestimmten Schmelzkurven der stabilen und instabilen Formen zeigen im allgemeinen ebenfalls parallelen Verlauf.

Aus den Diagrammen ist abzulesen, daß die Differenz der Eutektika geringer sein muß als die der Schmelzpunkte. Für die indirekte Bestimmung des Schmelzpunktes einer instabilen Form wird der parallele Verlauf der Teilkurven ausgenützt. Zunächst wird das Diagramm der stabilen Formen festgestellt, dann der Kurvenast der nicht polymorphen Substanz nach unten verlängert und in diesen die gefundenen Eutektika mit den instabilen Modifikationen der zweiten Substanz eingetragen. Die durch diese Eutektika zur Richtungsgraden ($I - E_1$) gezogenen Parallelen geben in ihren Schnittpunkten mit der Ordinate die gesuchten Schmelzpunkte. Natürlicherweise steht die Genauigkeit dieser indirekten Bestimmung hinter der oben beschriebenen, in der die Schmelzkurven der instabilen Form festgestellt werden, zurück. Es sind aber größenordnungsgemäß recht gute Werte zu erwarten, die sich durch Versuche mit mehreren Testsubstanzen weitgehend verbessern lassen.

Eine Schnellmethode zur Aufnahme von Schmelzdiagrammen*.

Von **A. und L. Kofler** (Innsbruck).

Mit 1 Abbildung.

(Eingelangt am 17. Mai 1946. Vorgelegt in der Sitzung am 29. Mai 1947.)

Bei der Aufnahme von Schmelzdiagrammen nach den bisherigen Methoden müssen 10—20 Punkte verschiedener Zusammensetzung bestimmt werden, um die Kurven einwandfrei festzulegen. Bei Systemen mit einem einfachen Eutektikum würde eine kleinere Zahl von Punkten genügen. Ob aber ein einfaches Eutektikum vorliegt, ersieht man erst nach Aufstellung des Diagramms. Man muß daher bei der üblichen Arbeitsweise stets zahlreiche Punkte bestimmen, wenn man nicht Molekülverbindungen, Mischkristallbildungen usw. übersehen und ein einwandfreies Diagramm erhalten will.

Mit Hilfe unserer „*Kontaktmethode*"[1] kann man ohne Serienversuche in einem einzigen mikroskopischen Präparat erkennen, ob das System ein einfaches Eutektikum, eine oder mehrere Molekülverbindungen oder Mischkristalle bildet. Dabei wird gleichzeitig die eutektische Temperatur und die Temperatur anderer ausgezeichneter Punkte (Umwandlungspunkte, Maxima, Minima) festgestellt. Nachdem durch diese sozusagen qualitative Analyse die Grundform des Systems erkannt ist, haben die Versuche mit Mischungen nur noch die Aufgabe, die quantitativen Verhältnisse zu ermitteln.

Bei der üblichen Arbeitsweise ergibt sich bekanntlich die Zusammensetzung des Eutektikums aus dem Schnittpunkt von zwei Kurvenästen. Bei der Mikromethode kann man den eutektischen Punkt unmittelbar bestimmen. Man bringt in einem mikroskopischen Präparat eine entsprechende Mischung der beiden Komponenten einerseits mit der Komponente *A*, andererseits mit der Komponente *B* in Berührung

---

* Anmerkung. Diese Arbeit wurde im November 1944 bei den „Ber. dtsch. chem. Ges." eingereicht und konnte aus kriegsbedingten Gründen nicht erscheinen.

[1] *A. Kofler*, Z. physik. Chem. (*A*) **187**, 363 (1941); Z. Elektrochemie **47**, 810 (1941); Naturwiss. **31**, 554 (1943); *L. Kofler*, Mikromethoden zur Kennzeichnung organischer Substanzen. Z. Ver. Dtsch. Chem., Beiheft 46 (1942); *A. Kofler*, Mikromethoden zur Kennzeichnung organischer Stoffe und Stoffgemische, Innsbruck 1947.

und erkennt dann aus dem Verhalten beim Schmelzen, ob diese Mischung genau dem Eutektikum entspricht, oder ob sie in ihrer Zusammensetzung im Diagramm rechts oder links vom Eutektikum liegt (vgl. Abb.).

Auf diese Weise reicht in Systemen mit einfachem Eutektikum zur Aufstellung eines Schmelzdiagramms mit einer Genauigkeit von $\pm 1\,\%$ die Untersuchung von drei geeigneten Mischungen in der Regel vollkommen aus. Man benötigt hiezu 1 – 2 Stunden, also einen Bruchteil der Zeit, die nach den bisherigen Methoden erforderlich ist.

Ist eine Genauigkeit von $\pm 1/2\,\%$ erwünscht, so ist die Untersuchung von ein oder zwei weiteren Mischungen und dementsprechend etwas mehr Zeit erforderlich.

In Tabelle 1 sind die Werte der auf die angegebene Weise bestimmten eutektischen Punkte einer Reihe von Stoffpaaren zusammengestellt.

Tabelle 1.

Eutektische Temperaturen und Konzentrationen.

Azobenzol : m-Dinitrobenzol	48°	und	40,5 %	m-Dinitrobenzol
Benzamid : Acetanilid	85°	„	58,5 %	Acetanilid
Benzamid : Benzanilid	111°	„	35,5 %	Benzanilid
Benzamid : Phenacetin	99°	„	49 %	Phenacetin
Benzamid : Sulfonal	98°	„	59 %	Sulfonal
Benzanilid : Anästhesin	83°	„	84 %	Anästhesin
Benzanilid : p-Chlornitrobenzol . .	78°	„	89 %	p-Chlornitrobenzol
Benzanilid : Sulfonal	111°	„	72 %	Sulfonal
Benzil : p-Chlornitrobenzol	50°	„	55 %	p-Chlornitrobenzol
Benzil : m-Dinitrobenzol	55°	„	51,5 %	m-Dinitrobenzol
Benzil : Sulfonal	79°	„	31 %	Sulfonal
Benzoesäure : Anästhesin	71°	„	71 %	Anästhesin
Benzoesäure : Phenacetin	90°	„	49 %	Phenacetin
Benzoesäure : Sulfonal	95°	„	56,5 %	Sulfonal
Benzoesäure : Zimtsäure	83°	„	48,5 %	Zimtsäure

Bei Diagrammen, die auf irgend einem anderen Weg ermittelt wurden, ermöglicht diese Methode eine rasche Überprüfung der eutektischen Punkte. Dabei konnten wir einige im Schrifttum beschriebene Systeme berichtigen; drei Beispiele sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2.

Eutektische Temperaturen und Konzentrationen.

Stoffpaare	Eigene Untersuchung			Angaben des Schrifttums		
2,4-Dinitrophenol : Benzil	69°	und	63 % Benzil [3]	69°	und	50 % [2, 4]
Azobenzol : Benzil	52°	„	38 % Benzil [3]	50,5°	„	45 % [2, 4]
Azobenzol : α-Naphthol	50°	„	32 % α-Naphthol [6]	48°	„	33,5 % [5]

[2] *W. Tammann* und *A. Botschwar*, Z. anorg. Chem. **157**, 27 (1926).
[3] *A. Kofler*, diese Ztschr. S. 58.
[4] *A. Kofler*, Z. Elektrochemie **51**, 38 (1945).
[5] *R. Kremann, K. Zechner* und *G. Weber*, Mh. Chem. **45**, 305 (1924).
[6] *A. Kofler*, Ber. dtsch. chem. Ges. **77**, 110 (1944).

Mit Hilfe von Kontaktpräparaten von Mischungen läßt sich außer der Konzentration des Eutektikums auch die Zusammensetzung anderer ausgezeichneter Punkte des Zustandsdiagramms unmittelbar bestimmen, z. B. die Lage des Maximums einer homogen schmelzenden Molekülverbindung oder bei Mischkristallreihen die Lage des Maximums bzw. Minimums.

Bei dem System s-Trinitrobenzol: Fluoren konnten mit der beschriebenen Methode die unzutreffenden Schrifttumsangaben über die Zusammensetzung der Molekülverbindung richtiggestellt werden. In diesem System wurde von *Kremann*[7] eine Molekülverbindung im Verhältnis 3 Mol Tr.: 2 Mol Fl. und von *Hertel* und *Römer*[8] im Verhältnis 4 Mol Tr.: 3 Mol Fl. angegeben. Die eigenen Untersuchungen[9] mittels Kontaktpräparaten von Mischungen ergaben, daß das Maximum der Schmelzkurve nicht bei rund 34% (*Kremann*) oder bei 37% (*Hertel* und *Römer*), sondern bei 43% liegt und infolgedessen einer äquimolekularen Verbindung entspricht.

Die beschriebenen Methoden eignen sich insbesondere für die Untersuchung organischer Stoffe, aber auch andere unzersetzt schmelzende, durchsichtige Substanzen, wie z. B. anorganische Salze, können in gleicher Weise behandelt werden.

Ermittlung der Grundform des Diagramms.

Zur Feststellung der Grundform des Diagramms werden die beiden Komponenten mit der „*Kontaktmethode*“[1] untersucht. Zwischen Deckglas und Objektträger werden die Schmelzen zweier Stoffe zunächst auf dem Heizmikroskop in Berührung und dann zur Kristallisation gebracht. Da die Kontaktzone alle Mischungsverhältnisse beider Stoffe enthält, können beim Erwärmen auf dem Heizmikroskop alle Eigenschaften, die im Zustandsdiagramm ihren Ausdruck finden (Eutektika, Maxima, Umwandlungspunkte usw.), nacheinander bzw. nebeneinander abgelesen werden.

Bei isomorphen Systemen mit lückenloser Mischbarkeit vermag im Kontaktpräparat der eine Stoff in der Schmelze des anderen in der gleichen kristallographischen Richtung (ohne Phasenwechsel) weiterzuwachsen wie in der eigenen. Beim Erwärmen läßt sich dann auf einfache Weise an dem Ort des Schmelzbeginns der entsprechende Mischtypus nach *Roozeboom* (I, II und III) feststellen. Nicht selten entsteht beim isomorphen Fortwachsen der Kristalle eines Stoffes *A* in der Schmelze des verwandten Stoffes *B* eine instabile Modifikation. Die nachfolgende Untersuchung unter dem Heizmikroskop läßt dann entweder den Schmelzpunkt der instabilen Form oder die Umwandlung in die stabile Form erkennen. Je nachdem, ob nach der Umwandlung ein Eutektikum oder ein Umwandlungspunkt entstanden ist, kann das betreffende System dem Typus V oder IV nach *Roozeboom* zugeordnet werden.

---

[7] *R. Kremann*, Mh. Chem. **32**, 609 (1911).
[8] *E. Hertel* und *E. Römer*, Z. physik. Chem. (*B*) **11**, 84 (1930).
[9] *A. Kofler*, Z. Elektrochemie **50**, 200 (1944).

Bestimmung der Punkte der primären Kristallisation von Mischungen.

Nachdem man durch die Kontaktmethode die Grundform des Diagramms erkannt hat, bestimmt man an zweckmäßigen Gemischen der beiden Komponenten den *Endschmelzpunkt*, d. i. den Punkt der primären Kristallisation.

Die *Mischungen* stellt man in kleinen Reibschälchen her und achtet auf feinstes Pulverisieren und inniges Mischen. Es ist zweckmäßig, dabei ein paar Tropfen eines geeigneten leicht flüchtigen Lösungsmittels, z. B. reinsten Äther, zuzusetzen. Für die mikroskopischen Präparate verwendet man so viel von der Mischung, daß die entstehende Schmelze den Raum zwischen Objektträger und Deckglas ganz ausfüllt. Das Schmelzen muß rasch erfolgen, am besten durch Auflegen auf den Heiztisch, der etwa 20° über den Endschmelzpunkt des Gemisches vorgewärmt ist. Nach dem vollständigen Durchschmelzen drückt man das Deckglas mit einem Stückchen Filtrierpapier leicht an den Objektträger an und saugt die seitlich hervorquellende Schmelze auf. Nun wird das Präparat zum raschen Abkühlen auf eine kalte Unterlage aufgelegt. Dabei entsteht ein verhältnismäßig feinkörniges Kristallisat, in dem die überschüssige Komponente gleichmäßig über das ganze Präparat verteilt ist. Wenn die Schmelze beim Abkühlen nicht spontan erstarrt, kratzt man mit der reinen oder mit der vorher in das feste Substanzgemisch getauchten Lanzettnadel am Rand des Deckglases.

Zur Bestimmung des Endschmelzpunktes wird ein gleichmäßig erstarrtes Präparat erhitzt, wobei man zur Beobachtung eine Stelle möglichst in der Mitte des Präparates in polarisiertem Licht zwischen gekreuzten Nicols beobachtet. Die Temperatur soll im Bereich des Endschmelzpunktes nicht rascher als etwa 3° in der Minute ansteigen. Nach dem Überschreiten der eutektischen Temperatur sieht man die überschüssige Komponente als ein Gitterwerk oder als gekörnte Masse von annähernd gleichartiger Maschen- bzw. Korngröße in der Schmelze zurückbleiben. Man erhitzt weiter und bestimmt die Temperatur, bei der die letzten Kristalle verschwinden.

Die Reproduzierbarkeit hängt von der Natur der Komponenten ab, z. B. wirkt sich allzu leichte Flüchtigkeit einer Substanz oder träges Kristallisationsvermögen ungünstig aus.

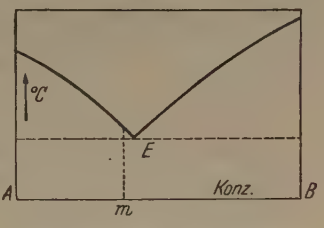
Die Wahl der zweckmäßigsten Mischungsverhältnisse richtet sich nach der zu erwartenden Form des Zustandsdiagramms. Bei Systemen mit einfachem Eutektikum und nicht allzu weit auseinanderliegenden Schmelzpunkten stellt man zwei Mischungen her, von denen jede ungefähr in der Mitte eines Kurvenastes liegt. Liegen die Schmelzpunkte dagegen weit auseinander, so daß also die beiden Kurvenäste ganz verschieden lang zu erwarten sind, so empfiehlt es sich, zwei Punkte aus dem längeren Kurvenast zu bestimmen. Kann man sich keine genauere Vorstellung von der zu erwartenden Form des Diagramms machen, so wird man im allgemeinen zunächst zwei Mischungen untersuchen, von denen die eine 30% und die andere 70% der Komponente *B* enthält.

Bestimmung des eutektischen Punktes.

Die *eutektische Temperatur* wurde schon bei der Ermittlung der Grundform des Diagramms im Kontaktpräparat festgestellt. Es ist die Temperatur bei der beim Erhitzen des Kontaktpräparates in der Grenzzone das Schmelzen beginnt. Man kann die eutektische Temperatur auch mit jeder

beliebigen Mischung der beiden Komponenten feststellen, indem man eine kleine Probe der gepulverten Mischung unter dem Mikroskop erhitzt und auf den leicht zu erkennenden Beginn des Schmelzens achtet[10].

Zur genauen Bestimmung der *Zusammensetzung des Eutektikums* wird mit Hilfe der Schmelzpunkte der beiden Reinsubstanzen, der Endschmelzpunkte von zwei geeigneten Mischungen und unter Berücksichtigung der eutektischen Temperatur zunächst ein vorläufiges Diagramm gezeichnet. Dann stellt man sich eine Mischung von der Zusammensetzung her, die auf Grund des vorläufigen Diagramms dem Eutektikum entspricht. In einem Kontaktpräparat prüft man, ob diese Mischung wirklich genau das Eutektikum darstellt, oder ob sie im Diagramm rechts oder links davon liegt (Abb.). Zu diesem Zweck bringt man die Mischung in einem Kontaktpräparat mit jeder der beiden Komponenten in Berührung. Zunächst wird die Mischung rasch durchgeschmolzen und die überschüssige Schmelze durch Andrücken des Deckglases mit Filtrierpapier abgesaugt. Nun bringt man an den linken Deckglasrand ein kleines Häufchen der Komponente A, an den rechten ein kleines Häufchen der Komponente B und erhitzt das Präparat etwas über die Temperatur der höher schmelzenden Substanz. Dabei dringt an den beiden Rändern etwas von der Schmelze der Komponenten in das Präparat ein. Nach dem Abkühlen und Erstarren hat man ein Kontaktpräparat, in dem die Mischung auf der einen Seite eine Kontaktzone mit der Komponente A und auf der anderen mit der Komponente B bildet.



Schmelzdiagramm bei einfachem Eutektikum.

Beim Erhitzen des Doppelkontaktpräparates unter dem Mikroskop zwischen gekreuzten Nicols können nun drei verschiedene Fälle unterschieden werden:

1. Wenn die Mischung links vom Eutektikum liegt (m. d. Abb.), so wird zwischen der Komponente B und den nach dem eutektischen Schmelzen übrig bleibenden Restkristallen der Mischung ein Streifen vollständig herausschmelzen; in der Kontaktzone gegen A nehmen dagegen die Restkristalle an Menge stetig zu, je näher man der reinen Komponente kommt.

2. Im umgekehrten Fall erscheint der eutektische Streifen in der Kontaktzone mit A.

3. Entspricht die Mischung genau dem Eutektikum, so bleiben beide Komponenten als Restkristalle zurück, zwischen den Kontaktzonen mit A und mit B ist kein Unterschied.

Auf diese Weise läßt sich feststellen, ob der eutektische Punkt des vorläufigen Diagramms richtig ist, oder ob er korrigiert werden muß. Man kann mit Hilfe derartiger Kontaktpräparate den eutektischen Punkt auf $^1/_2 - 1\,\%$ genau feststellen.

---

[10] *L.* und *A. Kofler*, Z. angew. Chem. **53**, 434 (1940).

Bestimmung anderer ausgezeichneter Punkte.

Durch Kontaktpräparate mit Mischungen lassen sich auch andere Punkte, insbesondere die Lage eines *Maximums* bei Auftreten einer homogen schmelzenden Verbindung oder eines Mischtypus II nach *Roozeboom* eindeutig ermitteln. Hiezu bringt man Gemische, die für die betreffende Zusammensetzung in Frage kommen, mit der Komponente *A* in Kontakt und achtet beim Erhitzen auf den Schmelzbeginn. Ist das verwendete Mischungsverhältnis rechts vom Maximum, so muß nach erfolgtem Schmelzen des Eutektikums zwischen der Molekülverbindung und der Komponente *A* auch der andere Rand des Kontaktpräparates zu schmelzen beginnen und die Molekülverbindung dazwischen als Streifen übrig bleiben.

Auf diese Weise kann man z. B. in dem System s-Trinitrobenzol : : Fluoren an einem einzigen Kontaktpräparat die Entscheidung, ob die *Molekülverbindung* dem Verhältnis 3 : 2 (34% Fluoren), 3 : 4 (37% Fluoren) oder 1 : 1 (43% Fluoren) entspricht, leicht treffen. Ein Kontaktpräparat einer 40% Fluoren enthaltenden Mischung mit reinem Fluoren zeigt deutlich, daß das Maximum über 40% liegt, daher ein Mengenverhältnis 2 : 3 bzw. 3 : 4 für die Molekülverbindung nicht in Frage kommt.

Ähnlich geht man bei der Ermittlung des Maximums innerhalb einer *Mischkristallreihe nach Typus II* vor. Hier bietet die Untersuchung von Kontaktpräparaten von Mischungen dann besondere Vorteile, wenn es sich um flach verlaufende Kurventeile handelt und die Bestimmung der Soliduskurve nicht zu eindeutigen Resultaten führt. Es konnte z. B. in dem System Methylbutylketon-2,4-Dinitrophenylhydrazon : Methyläthylketon-2,4-Dinitrophenylhydrazon, das durch ein flaches Maximum und ein Minimum ausgezeichnet ist, mit Hilfe eines Kontaktpräparates festgestellt werden, daß das Maximum bei 33% Methyläthylketon-2,4-Dinitrophenylhydrazon liegt, was einem molaren Verhältnis 2 : 1 entspricht[11].

Ebenso ist es möglich, die genaue Lage des Minimums bei *Mischkristallbildung nach Typus III* festzustellen.

---

[11] *M. Brandstätter,* Mikrochemie **32**, 33 (1944).

Über das Acetonylmercaptan und seine Umwandlungsprodukte.

I. Mitteilung über α-Ketomercaptane.

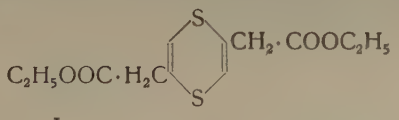
Von **O. Hromatka** und **E. Engel**.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

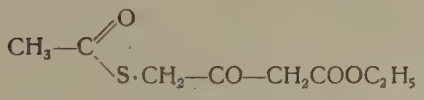
Mit 1 Abbildung.

(Eingelangt am 12. April 1946. Vorgelegt in der Sitzung am 29. Mai 1947.)

Sucht man im chemischen Schrifttum Mercaptane, die in der α-Stellung eine Ketogruppe tragen, so findet man nur spärliche Angaben. *Steude*[1] untersuchte die Umsetzung von ω-Brom-acetessigsäureäthylester mit Natriumbisulfid, erhielt aber nicht den erwarteten, offenbar unbeständigen ω-Mercapto-acetessigsäureäthylester, sondern sein in geringer Ausbeute entstandenes Umsetzungsprodukt, das 2,5-Dicarbäthoxymethyl-1,4-dithien (I). Letztere Verbindung erhielt der gleiche Autor auch durch Behandeln von γ-Thiacetsäure-acetessigsäure-äthylester (II).



I



II

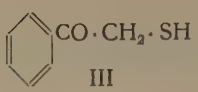
Das einzige bekannte α-Ketomercaptan ist das Phenacylmercaptan (III). Diese Verbindung wurde von *B. Groth*[2] in einer Ausbeute von 13% aus ω-Brom-acetophenon und Natriumbisulfid erhalten, während als Hauptmenge Diphenacylsulfid (IV) entstand. Phenacylmercaptan wurde auch von *A. Kretow, A. Pantschenko* und *A. Konowaltschik*[3] durch Zersetzung

[1] Liebigs Ann. Chem. **261**, 44 (1891).

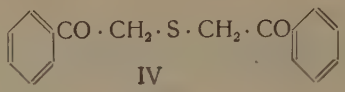
[2] Arkiv för Kemi, Min. och. Geol. **9**, Nr. 1, 1–63, Stockholm; Chem. Zbl. **1924 I**, 1036.

[3] Chem. J. Ser. A. J. allg. Chem. **1** (63), 396 (1931); Chem. Zbl. **1932 I**, 2835.

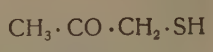
des aus Chloracetophenon und Natriumthiosulfat gebildeten *Bunte*-Salzes[4] mit Salzsäure erhalten. Der Verbindung wurde von diesen Autoren die Formel $(C_6H_5 \cdot CO \cdot CH_2SH)_2$ zugeteilt. Bei der Vakuumdestillation soll sie sich in Acetophenon, Benzoesäure und Schwefelwasserstoff zersetzen, nach den Angaben von *Groth* mit schwacher methanolischer Salzsäure in 2,5-Diphenyl-1,4-dithien übergehen.



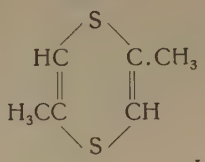
III



IV



V



VI

Dagegen sind einfache aliphatische α-Ketomercaptane in der Literatur noch nicht beschrieben und es finden sich insbesondere keine Angaben über das einfachste Glied dieser Reihe, das Acetonylmercaptan (V). Nach *Tafel* und *Mauritz*[5] geben α-Halogenketone mit Natriumbisulfid als Hauptprodukt Sulfide und keine Mercaptane. Bei synthetischen Versuchen auf dem Gebiete des Aneurins beschäftigte sich der eine von uns auch mit der Umsetzung des Chloracetons mit Natriumbisulfid und erhielt in unvermutet glatter Reaktion mit guter Ausbeute eine kristallisierte Verbindung, die sich nach den Eigenschaften und der Analyse unzweifelhaft als Acetonylmercaptan erwies. Die Gegenwart der Mercaptogruppe konnte durch die Löslichkeit in Lauge, die Lachsrotfärbung mit salpetriger Säure bei der Reaktion nach *Rheinbold*[6] und endlich durch die Bildung der Benzoyl- und p-Nitrobenzoylverbindung gesichert werden. Das Vorhandensein der Ketogruppe wurde durch die Bildung des Oxims bewiesen. Die Verbindung ist kristallisiert, schwer löslich in Wasser, Alkohol und Äther, und kann durch Umkristallisation aus Benzol und Toluol gereinigt werden. Der Schmelzpunkt der reinsten Präparate lag bei 109 – 111°. Allerdings ist die Verbindung sehr unbeständig und geht schon bei Zimmertemperatur, viel schneller bei erhöhter Temperatur in eine ölige Verbindung über, die später genauer behandelt werden soll. Die Geschwindigkeit der Umwandlung scheint durch geringe Verunreinigungen stark beeinflußt zu werden. Dies hat zur Folge, daß es oftmals nicht gelang, Rohprodukte bis zum angegebenen, scharfen Schmelzpunkt zu reinigen. Die leichte Zersetzlichkeit des Acetonylmercaptans verhinderte auch die Bestimmung des Molekulargewichtes, doch sprechen die Löslichkeitseigenschaften gegen eine monomere Form der Verbindung.

---

[4] *H. Bunte*, Ber. dtsch. chem. Ges. **7**, 646 (1874).
[5] Ber. dtsch. chem. Ges. **23**, 3474 (1890).
[6] Ber. dtsch. chem. Ges. **60**, 184 (1927).

Als Nebenprodukt bei der Umsetzung von Chloraceton und Natriumbisulfid wurde in geringer Menge das Diacetonylsulfid gewonnen, über das in der Literatur widersprechende und unrichtige Angaben vorliegen. *Mathaiopoulos* und *Zaganiaris*[7] erhielten diese Verbindung aus Natriumsulfid ($Na_2S.9H_2O$) und Chloraceton in alkoholischer Lösung und beschrieben sie als braungelbes Öl, Sdp.$_{10}$ 130–135°. Das von diesen Autoren daraus mit Permanganat erhaltene „Sulfon, das bis 550° erwärmt werden kann ohne zu schmelzen", war sicher ein anorganisches Salz. Dafür sprechen die von den Autoren angegebenen Analysen und Eigenschaften. Später befaßten sich *E. de Roy van Zuydewijn* und *J. Böeseken*[8] mit der Herstellung von Diacetonylsulfid und Diacetonylsulfon. Sie erhielten ersteres als gelbes Öl aus Chloraceton und wasserfreiem Natriumsulfid in Acetonlösung, letzteres durch Oxydation des Diacetonylsulfids mit Peressigsäure als Kristalle vom Schmp. 43°. Unrichtig ist dagegen die Angabe dieser Autoren, daß aus Chloraceton und Natriumsulfid in wäßriger Lösung nicht Diacetonylsulfid, sondern Diacetonylsulfon entstünde. Auch die Angabe von *A. P. J. Hoogeveen* und *M. P. J. M. Jansen*[9], daß das aus Bromaceton und Natriumsulfid gewonnene Diacetonylsulfid aus Wasser umkristallisiert bei 85° schmilzt, ist unrichtig. In der Zwischenzeit haben auch *H. Böhme, H. Pfeiffer* und *E. Schneider*[10] das Diacetonylsulfid aus Natriumsulfid ($Na_2S.9H_2O$) und Chloraceton in Acetonlösung hergestellt und als Kristalle vom Schmp. 49° erhalten. Nach eigenen Versuchen läßt sich die Verbindung auch beim Schütteln von Chloraceton mit wäßriger Natriumsulfidlösung in der Kälte gut gewinnen; Kristalle Schmp. 49°; Dioxim Schmp. 93°; Sulfon Schmp. 40°.

Beim längeren Aufbewahren bei Zimmertemperatur, viel schneller bei erhöhter Temperatur geht das Acetonylmercaptan, wie schon erwähnt, unter Abspaltung von Wasser in eine Flüssigkeit vom Sdp.$_{10}$ 86° und von terpenartigem Geruch über. Bei dieser Umwandlung wird kein Schwefelwasserstoff abgespalten. Es war natürlich naheliegend, diese Umwandlung mit der Bildung von 1,4-Dithienen, die *R. H. Baker* und *Ch. Barkenbus*[11] beschrieben hatten, in Beziehung zu setzen. Die Bruttoformel des von uns erhaltenen Öles entsprach aber nicht der Verbindung VI, dem 2,5-Dimethyl-1,4-dithien, $C_6H_8S_2$, sondern war $C_6H_{10}OS_2$. Diese Formel wurde auch durch die Molekulargewichtsbestimmung durch die kryoskopische Methode in Benzollösung und durch die Bestimmungsmethode nach *Bleier* und *Kohn*[12] bestätigt.

Baker und *Barkenbus* hatten bei der Zersetzung des aus Chloraceton und Natriumthiosulfat erhaltenen *Bunte*-Salzes mit Salzsäure ebenfalls eine ölige Verbindung vom Sdp.$_5$ 77–78° und einem Schwefelgehalt von 40,8% erhalten. Die Ähnlichkeit der Siedepunkte und der Schwefelwerte legte die Vermutung nahe, daß die von *Baker* und *Barkenbus* und von uns erhaltenen Verbindungen identisch seien. Dies haben wir durch den Vergleich beider Verbindungen sichergestellt; dabei war entscheidend, daß die Verbindung aus Methanol unter Kühlung mit Kohlensäure-Aceton umkristallisiert werden konnte und in reiner Form bei 7–8° schmolz. Der Mischschmelzpunkt der auf beide Arten hergestellten Verbindung gab keine Depression.

---

[7] J. prakt. Chem. (2), **123**, 333 (1929).
[8] Rec. Trav. chim. Pays-Bas **53**, 673 (1934).
[9] Rec. Trav. chim. Pays-Bas **51**, 260 (1932).
[10] Ber. dtsch. chem. Ges. **77**, 900 (1942).
[11] J. Amer. chem. Soc. **58**, 262 (1936).
[12] Mh. Chem. **20**, 505 (1899); **21**, 575 (1900).

Aus den bei dem Versuch nach *Baker* und *Barkenbus* ebenfalls erhaltenen höher siedenden Ölen konnten Kristalle isoliert werden, die nach Analysen der Formel $C_6H_{10}S_3$ entsprachen und sich mit einer von *H. Böhme, H. Pfeiffer* und *E. Schneider*[10] als 2,5-Dimethyl-2,5-endo-sulfido-dithian-1,4 beschriebenen Substanz als identisch erwiesen.

Tscherniac[13] beschrieb eine ölige Verbindung, Sdp.$_{14}$ 96 – 97°, die er in kleiner Menge als Nebenprodukt bei der Hydrolyse des Isomethylrhodims mit starker Salzsäure erhalten hatte. Dieses Öl war unlöslich in Natronlauge und alkalischer Bleilösung, hatte einen terpentinähnlichen Geruch und starke Lichtbrechung und wurde von *Tscherniac* als 2,5-Dimethyl-1,4-dithien (VI) bezeichnet. Die in der Arbeit von *Tscherniac* angegebenen Analysen sprachen eindeutig für die Bruttoformel $C_6H_8S_2$, die Molekulargewichtsbestimmungen auf kryoskopischem Wege in Eisessiglösung gaben ein Molekulargewicht 136 bzw. 139, nach der ebullioskopischen Methode allerdings 188. Trotzdem hatten wir die Vermutung, daß auch *Tscherniac* dieselbe Verbindung $C_6H_{10}OS_2$ wie wir in Händen hatte und seine Analysen demnach fehlerhaft seien. Diese Vermutung bestätigte sich. Bei der Hydrolyse von Isomethylrhodim nach der Vorschrift von *Tscherniac* erhielten wir überhaupt kein Öl der angegebenen Eigenschaften, sondern viel höher siedende Produkte. Bei Verwendung von verdünnter Salzsäure erhielten wir dagegen ein Öl vom Sdp.$_{10}$ 86°, das beim starken Abkühlen kristallisierte und mit der von uns aus Acetonylmercaptan erhaltenen Verbindung $C_6H_{10}OS_2$ keine Schmelzpunktsdepression gab. Die Verbindung 2,5-Dimethyl-1,4-dithien ist unseres Erachtens aus der Literatur zu streichen. Bei allen drei Herstellungsverfahren, aus Isomethylrhodim, *Bunte*-Salz, Acetonylmercaptan wird demnach dasselbe Endprodukt erhalten. Die Unterschiede beim Arbeiten mit verdünnter und mit konzentrierter Salzsäure sind nicht überraschend, denn auch die reine Verbindung $C_6H_{10}OS_2$ bleibt beim Kochen mit verdünnter Salzsäure im wesentlichen unverändert, während sie durch stärkere Säuren in höher siedende Umwandlungsprodukte verwandelt wird.

Experimenteller Teil.

Acetonylmercaptan aus Chloraceton und Natriumbisulfid.

80 g Natronlauge wurden in 500 ccm Wasser gelöst und unter Kühlung mit Eiswasser zwei Mol Schwefelwasserstoff eingeleitet. Dann wurden unter Eis-Kochsalz-Kühlung unter mechanischer Rührung 185 g Chloraceton langsam zugetropft, wobei die Temperatur auf 0° gehalten wurde. Es schieden sich zuerst langsam, gegen Ende der Reaktion schneller, weiße Kristalle ab. Der Kristallbrei wurde nach beendeter Reaktion sofort abgesaugt, zuerst mit kaltem Wasser, darauf mit abs. Alkohol und dann mit Äther gewaschen und im Vakuumexsikkator einige Stunden getrocknet. Ausb. an so erhaltenen Kristallen 123 g (68% d. Th.). Das Rohprodukt

[13] J. chem. Soc. London **115**, 1084 (1919).

schmolz bei 98 – 100°. Durch die Sublimation im Hochvak. und anschließendes Umkristallisieren aus Benzol gelang es, ein Produkt vom Schmp. 109 – 111° (Vakuumröhrchen, schnelles Erhitzen) herzustellen.

C_3H_6OS (90,14) Ber. C 39,97, H 6,71, S 35,57, Gef. C 39,91, H 6,95, S 35,03.

Das Acetonylmercaptan ist schwer löslich in kaltem Wasser, Alkohol, Äther und Chloroform. Leichter löst sich die Verbindung in Benzol, Toluol oder Aceton. In Sodalösung und Natronlauge lösen sich die Kristalle, doch werden beim Ansäuern der alkalischen Lösungen ölige Veränderungsprodukte abgeschieden.

Wird die Benzollösung der Verbindung mit einer Natriumnitritlösung unterschichtet und mit einigen Tropfen verdünnter Schwefelsäure versetzt, so tritt lachsrote, später bräunliche und endlich hellgrüne Färbung der Benzollösung auf[6].

Eine Lösung von Acetonylmercaptan in kaltem abs. Alkohol gibt beim Versetzen mit einer 1%igen Lösung von Quecksilber-II-chlorid in 75%igem Alkohol glänzende Plättchen, die nach dem Absaugen und Waschen mit Alkohol und Äther bei 118° schmolzen. Im Licht färbt sich diese Verbindung unter Ausscheidung von Quecksilbersulfid braun.

S-Benzoylverbindung des Acetonylmercaptans. 1,1 g Acetonylmercaptan wurden in 10 ccm Pyridin gelöst und mit 2,06 g Benzoylchlorid versetzt. Nach einer Stunde wurde Wasser zugegeben und die ölige Fällung in Äther aufgenommen. Die Ätherlösung wurde mit Wasser, verd. Salzsäure und Sodalösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde bei einer Luftbadtemperatur von 90 – 100° und einem Druck von 0,05 Torr destilliert. Farbloses, geruchloses Öl, leicht löslich in Äther, schwerer in Petroläther. Beim Kühlen Kristallisation. Schmp. 8°. Die Verbindung ließ sich aus Petroläther unter Kühlung mit Kohlensäure-Aceton umkristallisieren.

$C_{10}H_{10}O_2S$ (194,24) Ber. C 61,83, H 5,18, S 16,51, Gef. C 62,35, H 5,49, S 16,29.

S-p-Nitrobenzoylverbindung des Acetonylmercaptans. 0,9 g Acetonylmercaptan wurden in 5 ccm Pyridin gelöst und mit 2,78 g p-Nitrobenzoylchlorid versetzt. Die Mischung wurde bis zur Lösung der ausgeschiedenen Kristalle erwärmt und über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Das Reaktionsprodukt wurde in Äther aufgenommen und mit Wasser, verd. Salzsäure und Sodalösung behandelt. Die Lösung wurde von ungelöstem p-Nitrobenzoesäureanhydrid abfiltriert und eingedampft. Der Rückstand wurde bei 0,05 Torr und einer Luftbadtemperatur von 90 – 110° destilliert. Das kristallisierte Destillat wurde aus abs. Alkohol und Petroläther umkristallisiert. Hellgelbe, pleochromatische Plättchen, Schmp. 104 – 104,5°.

$C_{10}H_9O_4NS$ (239,24) Ber. C 50,20, H 3,79, S 13,40, Gef. C 50,33, H 4,26, S 12,80.

Oxim des Acetonylmercaptans. In eine Lösung von 2,0 g Hydroxylaminhydrochlorid in 10 ccm Pyridin wurden 2,0 g Acetonylmercaptan

eingetragen. Nach längerem Stehen wurde mit Wasser verdünnt, wobei sich Nadeln abschieden, die aus Äther und nachher aus Wasser umkristallisiert wurden und bei 126,5° im Vakuumröhrchen schmolzen. Die Verbindung ist in Natronlauge löslich.

C_3H_7ONS (105,15) Ber. C 34,27, H 6,71, S 30,49, Gef. C 34,76, H 6,53, S 29,37.

Diacetonylsulfid.

Eine Lösung von 120 g Natriumsulfid (krist. 9 H_2O) in 200 ccm Wasser wurden unter Eiskühlung und Rühren in 92,5 g Chloraceton eingetragen. Das ausgeschiedene schwere Öl wurde mit Chloroform ausgeschüttelt, die mit Calciumchlorid getrocknete Chloroformlösung wurde eingedampft und der Rückstand destilliert.

$Sdp._{13}$ 115 – 125°. Ausb. 34,2 g. Die Verbindung wurde aus Äther umkristallisiert, farblose Plättchen, Schmp. 49°.

Dioxim des Diacetonylsulfids. 2 g Diacetonylsulfid wurden in 40 ccm Alkohol gelöst, mit einer konz. wäßr. Lösung von 2,0 g Hydroxylaminhydrochlorid und 4,12 g krist. Natriumcarbonat $2^1/_2$ Stunden unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit einer Mischung von abs. Alkohol und Chloroform ausgekocht. Der beim Eindunsten dieser Lösung erhaltene Rückstand wurde aus Äther umkrist. Schmp. 92 – 93°.

$C_6H_{12}O_2N_2S$ (176,23) Ber. C 40,89, H 6,86, N 15,90. S 18,19 Gef. C 41,11, 41,18, H 7,17, 7,14, N 15,96, S 17,71.

Diacetonylsulfon.

Zu einer eisgekühlten Mischung von 2,92 g Diacetonylsulfid, 40 ccm Wasser und 10 ccm 16 %iger Schwefelsäure wurden 130 ccm 4 %ige Kaliumpermanganatlösung anteilsweise zugegeben. Die Entfärbung des Permanganats, anfangs zu Mangan-II-sulfat, am Schluß zu Braunstein, erfolgte sehr rasch und der Endpunkt war deutlich zu erkennen. Nach der Entfernung des Braunsteins mit schwefeliger Säure und Zugabe von Schwefelsäure bis zur kongosauren Reaktion wurde die Lösung im Perkolator mit Äther extrahiert. Nach dem Abdampfen des Äthers blieb ein Öl zurück, das zu dem Kochsalz ähnlichen Kristallen erstarrte. Diese wurden in wenig Methanol gelöst und mit Äther gefällt. Schmp. 39 – 40°.

$C_6H_{10}O_4S$ (178,20) Ber. C 40,44, H 5,66, S 17,99, Gef. C 40,29, 40,20, H 5,92, 5,99, S 17,30.

Überführung des Acetonylmercaptans in das Öl $C_6H_{10}OS_2$.

110,0 g kristallisiertes Acetonylmercaptan wurde in einem Kolben mit Steigrohr drei Stunden am Wasserbad erwärmt. Die Kristalle verflüssigten sich unter Ausbildung zweier Schichten; die untere, ölige, wurde in Äther

aufgenommen und von der wäßrigen Phase getrennt. Die Ätherlösung wurde mit ca. 5%iger Natronlauge gewaschen, bis die wäßrige Schicht nur mehr eine schwach gelbe Farbe aufwies, und dann mit Kaliumkarbonat getrocknet. Der Äther wurde abgedampft und der Rückstand destilliert. $Sdp._{10}$ 84°. Ausb. 69,4 g. Durch mehrmalige Fraktionierung mit der Widmerspirale wurde die Verbindung gereinigt. $Sdp._{0,2}$ 55—56°. Die Verbindung konnte auch aus einer mit Kohlensäure-Methanol gekühlten Methanollösung 1:1 umkristallisiert werden. Die Kristalle wurden mit einer gekühlten Glassinternutsche abgesaugt, mit tiefgekühltem Methanol gewaschen und durch Vakuumdestillation vom Lösungsmittel befreit. Das so gewonnene Öl wurde im Vakuumschmelzpunktsröhrchen bis zur Kristallisation gekühlt und schmolz dann bei 7 – 8°. Die Verbindung riecht intensiv terpenartig, sie ist in Wasser schwer löslich und mit organischen Lösungsmitteln mischbar. Mit konz. Schwefelsäure färbt sich die Verbindung orange. Die von *Baker* und *Barkenbus*[11] beschriebenen Dithiene mit aromatischer Substitution geben mit konz. Schwefelsäure Rotfärbung. Mit Isatinschwefelsäure färbt sich die Verbindung anfangs orange, später violett und braun.

$C_6H_{10}OS_2$ (162,26) Ber. C 44,41, H 6,21, S 39,53, Gef. C 44,50, 43,96, H 6,99, 6,95, S 40,36, 40,13.

Molekulargewichtsbestimmungen nach *Beckmann* in Benzollösung: Gef. Mol.-G. 162, 158, 158.

Molekulargewichtsbestimmungen nach *Bleier* und *Kohn*: Gef. Mol.-G. 161,8, 162,5.

Bestimmung der Dichte und des Brechungsindex: $d^{20°}$: 1,2158; n_C: (52° 57') 1, 55443, n_D: (54°) 1, 54878, n_F: (55° 50') 1, 53905.

Herstellung der Verbindung $C_6H_{10}OS_2$ aus dem *Bunte*-Salz.

118,5 g Natriumthiosulfat wurden in 200 ccm Wasser gelöst und 69,4 g Chloraceton unter Rühren langsam zufließen gelassen. Dann wurde die Mischung weitere 2 Stunden gerührt. Es schied sich eine kleine Menge eines dunkelbraunen Öles ab, das im Scheidetrichter abgetrennt wurde. Die Lösung wurde mit 375 ccm 2*n*-Salzsäure versetzt, 15 Min. unter Rückfluß gekocht und das gebildete Öl in dem Apparat (Abb. 1) mit Wasserdampf destilliert, wodurch während der Destillation die Konzentration der Salzsäure konstant blieb. Das gebildete Öl, ca. 12 ccm, wurde ausgeäthert, die Ätherlösung mit Lauge gewaschen, bis sich die Lauge nur mehr schwach gelb färbte, und getrocknet. Der Ätherrückstand wurde fraktioniert. Die bei der ersten Destillation zwischen 80 – 90° unter einem Druck von 10 Torr übergehenden Anteile wurden nochmals destilliert. $Sdp._{10}$ 84°. Ausb. 8,4 g. Schmp. 2 – 5°. Der Misch-

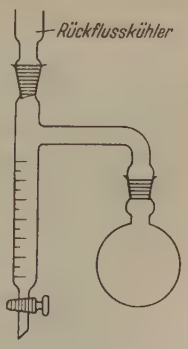


Abb. 1.

schmelzpunkt mit dem aus Acetonylmercaptan erhaltenen Produkt lag bei 3 – 5°.

$C_6H_{10}OS_2$ (162,26) Ber. S 39,53, Gef. S 40,66.

Also ist die aus dem *Bunte*-Salz erhaltene Verbindung mit der aus dem Acetonylmercaptan dargestellten identisch.

Aus 79 g Natriumthiosulfat und 46,3 g Chloraceton wurde wie oben eine Lösung des *Bunte*-Salzes hergestellt und mit 120 ccm konz. Salzsäure (d 1,19) versetzt. Die Lösung wurde 15 Min. unter Rückfluß gekocht und dann in dem oben beschriebenen Apparat destilliert. Unter diesen Bedingungen war nur sehr wenig wasserdampfflüchtiges Öl erhalten worden, das ebenfalls ausgeäthert und im Kugelrohr fraktioniert wurde. Bei einer Badtemperatur von 90° und einem Druck von 0,05 Torr ging sehr wenig Öl über, vermutlich die Verbindung $C_6H_{10}OS_2$, die aber nicht identifiziert wurde. Der bei der Badtemperatur 90 – 110° übergehende Anteil kristallisierte nach längerem Stehen. Die Kristalle wurden mit wenig Petroläther von den öligen Verunreinigungen befreit und aus Äther umkristallisiert. Schmp. 45,5 – 46°. Der Mischschmp. mit einer nach *H. Böhme, H. Pfeiffer* und *E. Schneider* aus Chloraceton, alkohol. Salzsäure und Schwefelwasserstoff erhaltenen und von den Autoren 2,6-Dimethyl-2,6-endosulfido-dithian-1,4 bezeichneten Verbindung zeigte keine Depression. Analysen gaben die auf die Formel $C_6H_{10}S_3$ stimmenden Werte.

$C_6H_{10}S_3$ (178,32) Ber. C 40,41, H 5,65, Gef. C 40,42, 40,50, H 6,29, 6,45.

Isomethylrhodim.

92,5 g Chloraceton wurden mit 190 ccm einer 47%igen Kaliumrhodanidlösung versetzt und zwei Stunden gerührt; es schieden sich dabei Kristalle von Kaliumchlorid aus. Dann wurde eine Lösung von 60 g Kaliummetabisulfit in 300 ccm Wasser zugegeben und $^1/_2$ Stunde weitergerührt. Während des zweitägigen Stehens bei Raumtemperatur schieden sich hellgelbe, nadelförmige Kristalle ab. Ausb. 36 g. Aus 400 ccm Alkohol umkrist. wurden 28 g feine, weiße Nadeln vom Schmp. 127 – 129° erhalten.

Herstellung der Verbindung $C_6H_{10}OS_2$ aus Isomethylrhodim.

20 g Isomethylrhodim wurden mit 350 ccm 2*n*-Salzsäure 15 Min. unter Rückfluß gekocht, dann in dem oben beschriebenen Apparat die wasserdampfflüchtigen Anteile abdestilliert und das Destillat ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde wieder mit 5%iger Lauge gewaschen, getrocknet und abgedampft. Der Rückstand wurde fraktioniert. $Sdp._{10}$ 85 – 87°. Ausb. 6,8 g. Zur Identifizierung wurde das Öl in der bereits beschriebenen Weise zur Kristallisation gebracht. Die Verbindung schmolz bei 3 – 4°, ihre Mischung mit dem aus Acetonylmercaptan gewonnenen Öl $C_6H_{10}OS_2$ bei 3 – 4°.

10 g Isomethylrhodim wurden mit 100 ccm konz. Salzsäure und 33 ccm Wasser 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Zugabe von weiteren 500 ccm 20%iger Salzsäure destillierte mit der übergehenden Salzsäure ein dunkel-

braunes Öl über, das ausgeäthert wurde. Die Ätherlösung wurde mit 5%iger Lauge gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft. 2,3 g eines dunklen, zähen Öles blieben im Rückstand, der beim Ausfraktionieren nicht das gesuchte Öl, sondern uneinheitliche, höher siedende Fraktionen ergab.

Verhalten der Verbindung $C_6H_{10}OS_2$ *gegen Salzsäure verschiedener Konzentration.*

a) 10 g der Substanz $C_6H_{10}OS_2$ wurden mit 250 ccm 2*n*-Salzsäure $^1/_2$ Stunde unter Rückfluß gekocht und dann das Öl abdestilliert. Dieses wurde mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösung mit 5%iger Lauge gewaschen, abgedampft und der Rückstand fraktioniert. Sdp.$_{11}$ 86°, Schmp. 4 – 6°, Mischschmp. mit der Ausgangssubstanz 5 – 6,5°.

b) 20 g der Verbindung $C_6H_{10}OS_2$ wurden mit 200 ccm konz. Salzsäure und 66 ccm Wasser versetzt und $^1/_2$ Stunde unter Rückfluß gekocht, und dann unter Zugabe von 20%iger Salzsäure das flüchtige Öl überdestilliert und ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde mit Lauge gewaschen und eingedampft. 4 g dunkler, zäher Rückstand, der beim Fraktionieren keine einheitliche Verbindung gab.

Über das 2,5-Dimethyl-2,5-endoxy-1,4-dithian.

II. Mitteilung über α-Ketomercaptane.

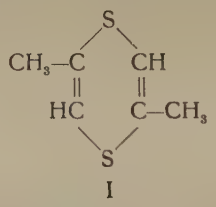
Von **O. Hromatka** und **E. Engel**.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

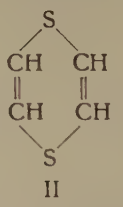
Mit 1 Abbildung.

(Eingelangt am 12. April 1946. Vorgelegt in der Sitzung am 29. Mai 1947.)

In der I. Mitteilung[1] wurde für die ölige Verbindung, die sich durch Wasserabspaltung aus dem Acetonylmercaptan bildet, durch Analysen und durch Bestimmung des Molekulargewichtes die Bruttoformel $C_6H_{10}OS_2$ bewiesen. Damit war aber gleichzeitig die Konstitutionsformel I mit der Bruttoformel



I



II

$C_6H_8S_2$ ausgeschlossen, eine Formel, die man nach analogen Umsetzungen der aromatischen Ketomercaptane $Ar \cdot CO \cdot CH_2SH$ hätte erwarten können. Gegen die Konstitution I sprachen übrigens auch folgende Erwägungen:

1. Das von *Levi*[2] dargestellte *„Biophen"* oder *Dithien* (II) soll mit Isatin-Schwefelsäure die Indopheninreaktion geben. Bei einem Dimethylhomologen wäre die gleiche Farbreaktion zu erwarten gewesen. Statt dessen gab das aus Acetonylmercaptan erhaltene Öl eine wenig charakteristische Orangefärbung, die nachher in Violett und Braun überging.

2. Nach unserer Literaturkenntnis ist bisher von keinem Dithien das Absorptionsspektrum bestimmt worden. Eigene Versuche, das Biophen von *Levi* herzustellen, sind vorderhand erfolglos geblieben, so daß auch wir diese Lücke noch nicht schließen konnten. Immerhin kann mit Sicherheit angenommen werden, daß die Dithiene im UV-Licht stark absor-

---

[1] *Engel* und *Hromatka*, Mh. Chem. **78** (1947).

[2] *E. Levi*, Technol. Quarterly 3, Nr. 2; Chem. News 62, 216; Chem. Zbl. **1890 II**, 949.

bieren würden. Denn die Absorptionsspektren des Thiophens[3] und des Divinylsulfids[4], also von Verbindungen mit CC-Doppelbindungen in Nachbarschaft eines Schwefelatomes zeigen sehr starke UV-Absorption. Demgegenüber weist die von uns untersuchte, aus Acetonylmercaptan gebildete Verbindung $C_6H_{10}OS_2$ eine schwächere Absorption auf (Abb. 1).

Baker und *Barkenbus*[5] hatten, wie wir in der I. Mitteilung zeigen konnten, aus Chloraceton über das *Bunte*-Salz sicher dieselbe Verbindung in Händen, sie teilten ihr auch die stimmende Bruttoformel $C_6H_{10}OS_2$ zu. Dagegen haben sich die Vermutungen dieser Autoren über die Konstitution der Verbindung als falsch erwiesen. Denn *Baker* und *Barkenbus* nahmen an, daß sich das Öl in ähnlicher Weise bildet wie Mesityloxyd aus Aceton. Folgt man dieser Ansicht, so hätte das Öl die Konstitutionsformel III.

$$CH_3-C(CH_2SH)=CH-CO-CH_2SH$$

III

Ein Dimercaptan der Konstitution III müßte natürlich in wäßriger Natronlauge löslich sein. Das aus Acetonylmercaptan entstandene Öl ist darin unlöslich und reagiert nicht einmal mit alkalischer Natriumplumbitlösung. Es wird aber auch von Benzoylchlorid in Pyridinlösung nicht verändert, enthält also weder OH noch SH-Gruppen. Auch mit Hydroxylaminhydrochlorid in Pyridinlösung gab die Verbindung kein Oxim.

Die Ansicht von *Baker* und *Barkenbus* kann daher als widerlegt angesehen werden.

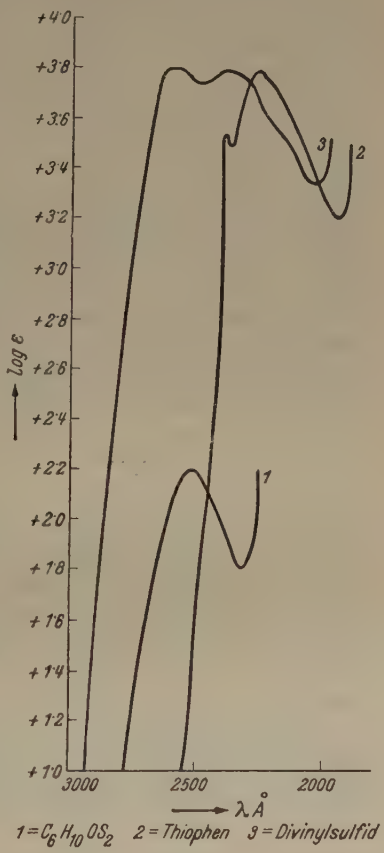


Abb. 1.

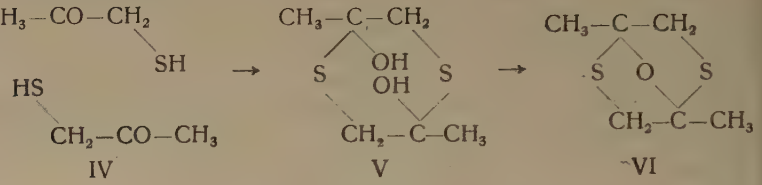
Da Thioketone blau gefärbt sind und durch einen intensiven unangenehmen Geruch auffallen, ist auch diese Form der Schwefelbindung auszuschließen.

Für die beiden Schwefelatome und das Sauerstoffatom bleibt demnach nur mehr die Möglichkeit der Ätherbindung, da ja das Vorliegen eines

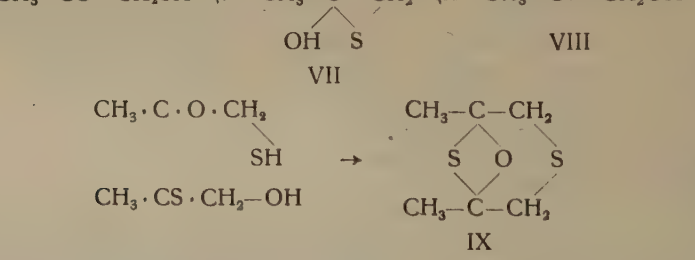
[3] *Mohler*, Helv. chim. Acta **20**, 1191 (1937).
[4] *Mohler* und *Sorge*, Helv. chim. Acta **23**, 1206 (1940).
[5] J. Amer. chem. Soc. 58, 262 (1936).

Sulfoxyds nach der Bildungsweise auszuschließen ist. Es wurde festgestellt, daß bei der Bildung des Öles $C_6HO_{10}S_2$ nur Wasser und kein Schwefelwasserstoff abgespalten wird.

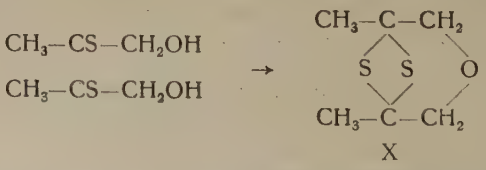
Berücksichtigen wir alle diese Tatsachen, so können wir folgende Reaktionen näher betrachten:

1. 

Diese Reaktion erklärt in einfacher Weise die Wasserabspaltung und die Eigenschaften des gebildeten Öles. Sie läßt sich darüber hinaus mit der schon bekannten Bildung aromatisch substituierter Dithiene in Beziehung setzen, wenn wir uns vorstellen, daß in den Fällen, wo statt der beiden Methylgruppen im Zwischenprodukt V negativierende Reste stehen, die Abspaltung von zwei Molekülen Wasser unter Bildung zweier Doppelbindungen eintritt, im vorliegenden Falle dagegen die halbacetalartigen Hydroxylgruppen miteinander unter Äther-(Acetal)-bildung reagieren.

2. 

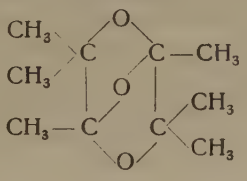
Die Umlagerung der α-Ketomercaptane in α-Oxy-thioketone kann man sich über die Zwischenstufe VII gut vorstellen. Die weitere Reaktion von je einem Molekül der beiden Formen ist weniger wahrscheinlich.

3. 

Auch bei dieser Reaktion müssen wir die Hilfsannahme machen, daß das Acetonylmercaptan sich vorerst, hier vollständig, in die Verbindung VIII umlagert. Wenn wir aber auch die Dimerisierung der Thioketone unter Bildung eines Ringes von zwei C-Atomen und zwei S-Atomen mangels gegenteiliger Beweise für möglich halten können, so ist unter den gege-

benen Bedingungen die Bildung eines O-Äthers aus zwei primären Hydroxylgruppen und damit letzten Endes die Formel X sehr unwahrscheinlich.

Erscheint uns folglich die Formel VI als wahrscheinlichster Ausdruck für die Konstitution des aus Acetonylmercaptan gebildeten Öles, so war ein schlüssiger Beweis noch zu erbringen. Denn ein derartiges Ringsystem ist in der chemischen Literatur noch nicht beschrieben. Soweit uns bekannt, ist eine einzige ähnliche Verbindung von *J. N. Nasarow*[6] erwähnt. Dieser Autor gab an, daß die Ketale des Dimethylacetylcarbinols neben einer anderen, in diesem Zusammenhang nicht interessierenden Reaktionsweise in Diäthoxyhexamethyldioxane übergehen und dann durch weitere Alkoholabspaltung das zyklische Ketal XI geben. Allerdings hat *Nasarow* die Konstitution XI seiner Verbindung nur aus dem Ausbleiben der OH- und CO-Reaktionen, dem gesättigten Charakter der Verbindung sowie aus der Molrefraktion und dem Parachor abgeleitet.



XI

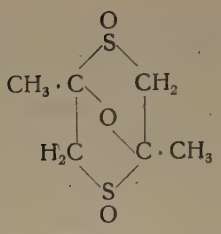
Bei dem aus Acetonylmercaptan gebildeten Öl $C_6H_{10}OS_2$ konnten wir den gesättigten Charakter nicht einfach beweisen, denn das Ausbleiben einer Wasserstoffaufnahme bei der katalytischen Hydrierung könnte auch auf eine Vergiftung des Katalysators durch die Schwefelverbindung zurückgeführt werden, und Brom und sonstige Oxydationsmittel reagieren heftig mit den S-Atomen in Thioäthern.

Wir berechneten aus dem in der I. Mitteilung angegebenen Brechungsindex die Mol.-Refraktion zu 42,38, aus den Atomrefraktionen zu 42,75[7]. Trotz der guten Übereinstimmung konnten wir in diesen Überlegungen weder für die Verbindung von *Nasarow,* noch für unsere einen strengen Konstitutionsbeweis erblicken und mußten eindeutige chemische Beweise erbringen.

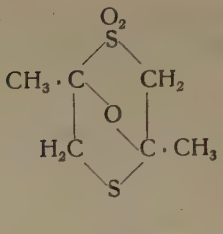
Bei der Oxydation des Öles $C_6H_{10}OS_2$ mit Kaliumpermanganat unter milden Bedingungen — Eiskühlung, alkalische Reaktion oder Acetonlösung — erhielten wir eine Verbindung vom Schmelzpunkt 105° mit der Bruttoformel $C_6H_{10}O_3S_2$.

Unter der Annahme der Richtigkeit der Konstitution VI könnte diese Verbindung ein Disulfoxyd XII oder ein Monosulfon XIII sein, wenn wir die Annahme machen, daß die Oxydation unter den milden Bedingungen ausschließlich an den Schwefelatomen eintritt.

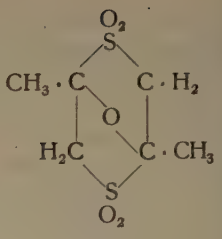
[6] Bull. Acad. Sci. USSR, Cl. Sci. chim. **1940** 203; Chem. Zbl. **1942 I,** 739.
[7] Taschenbuch f. Chemiker u. Physiker, Berlin, Springer-Verlag 1943, S. 1196.



XII



XIII

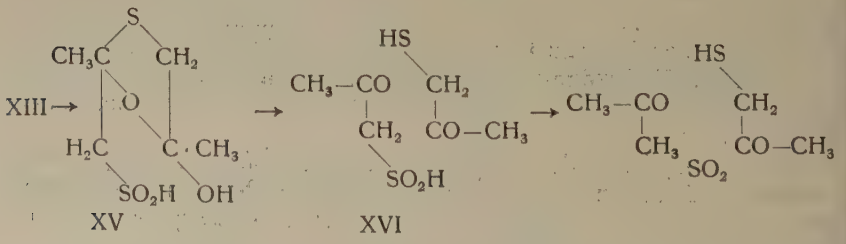


XIV

Neben diesem Oxydationsprodukt $C_6H_{10}O_3S_2$ vom Schmp. 105° erhielten wir bei der Oxydation in Acetonlösung in geringer Menge ein weiteres Oxydationsprodukt vom Schmp. 226°, das als Hauptprodukt gefunden wurde, wenn die Oxydation des Öles $C_6H_{10}OS_2$ mit Kaliumpermanganat nicht in Acetonlösung, sondern in verdünnter Schwefelsäure oder noch besser in Eisessig ausgeführt wurde. Diese Verbindung hatte die Bruttoformel $C_6H_{10}O_5S_2$ und war als das Disulfon aufzufassen; legen wir wieder unseren Überlegungen die Formel VI zugrunde, so hätte das Disulfon die Formel XIV.

Einen Einblick in die Konstitution brachte aber erst die hydrolytische Spaltung der beiden Oxydationsprodukte. Die Verbindung $C_6H_{10}O_3S_2$ spaltete beim Kochen mit Wasser schwefelige Säure ab. Wir suchten diese Reaktion möglichst quantitativ auszuführen, indem wir die beim Erhitzen im Stickstoffstrom übergehende SO_2-Menge sowohl durch die Titration mit Jodlösung bestimmten als auch nach der Oxydation mit Brom Schwefelsäure ($BaSO_4$) nachwiesen. Diese Versuche zeigten, daß ein Mol $C_6H_{10}O_3S_2$ nur ein Mol SO_2 abspaltet.

Mit der Konstitution XII eines Disulfoxyds läßt sich dieser Befund überhaupt nicht vereinbaren. Dagegen kann man sich den hydrolytischen Zerfall von XIII sehr gut in folgender Weise deuten:



XV XVI

Die Bildung von Sulfinsäure (XV, XVI) haben wir nicht bewiesen, halten sie aber in Hinblick auf ähnliche Spaltungen von Sulfonen in Sulfinsäuren durch die Einwirkung von Alkalien für recht wahrscheinlich[8]. Die acetalartigen Bindungen in XIII können ebenfalls leicht hydrolytisch gespalten

[8] *Baumann* und *Walter*, Ber. dtsch. chem. Ges. **26**, 1138 (1893); *R. Otto*, J. prakt. Chem. (N. F.) **36**, 416 (1887).

werden. Auch die weitere Spaltung der Sulfinsäure XVI in Aceton und SO_2 ist nicht überraschend. Nach einer Untersuchung von *J. A. Reuterskiöld*[9] wissen wir, daß Sulfinsäuren vom Typus HOOC-CH·R-SOOH leicht SO_2 abspalten und in Fettsäuren übergehen. Es handelt sich also hier um eine der Malonsäurespaltung analoge Reaktion. Wir können dann die Spaltung der Sulfinsäure XVI mit der Ketonspaltung der Acetessigsäure vergleichen. Zum Beweis für die Richtigkeit dieser Überlegungen mußten die weiteren erwarteten Spaltstücke, vor allem ein Mol Aceton aus einem Mol der Verbindung XIII nachgewiesen werden. Es gelang auch, im Wasserdampfdestillat der hydrolytischen Spaltung Aceton zunächst qualitativ als 2,4-Dinitrophenylhydrazon nachzuweisen. Wir erhielten diese Verbindung fast quantitativ in der erwarteten Ausbeute, wenn wir durch Zugabe von Quecksilberoxyd bei der hydrolytischen Spaltung dafür sorgten, daß störende Schwefelverbindungen als Quecksilbersalze zurückgehalten wurden und nicht in das Wasserdampfdestillat übergingen. Als weiteres Spaltstück war noch Acetonylmercaptan zu erwarten, das aber bei den Versuchsbedingungen der Hydrolyse ohne weitere Zusätze vermutlich nach der Gleichung IV→VI in das Öl $C_6H_{10}OS_2$ überging.

Es war auch eine ölige Verbindung entstanden, deren Geruch und Siedeintervall diese Annahme zu bestätigen scheint. Aber wir konnten die Reinigung der Verbindung bis zum bekannten Schmp. 7° nicht durchführen, weil noch weitere schwer abtrennbare Nebenprodukte entstanden waren.

Deshalb versuchten wir das Acetonylmercaptan in Form seines Oxims abzufangen und führten die hydrolytische Spaltung der Verbindung XIII in Gegenwart von Hydroxylaminhydrochlorid und Natriumacetat durch. Das Reaktionsprodukt, das die Oxime von Aceton und Acetonylmercaptan enthalten sollte, wurde ausgeäthert. Aus dem Rückstand der Ätherlösung ließ sich das gesuchte Oxim des Acetonylmercaptans durch fraktionierte Destillation im Hochvakuum isolieren. Die Identität mit dem aus Acetonylmercaptan erhaltenen Oxim – siehe I. Mitteilung – wurde durch Schmelzpunkt und den Mischschmelzpunkt bewiesen.

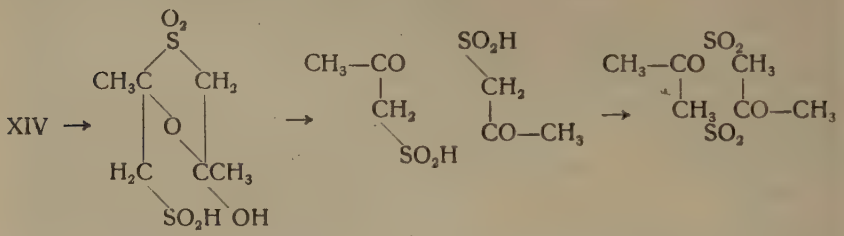
Nun untersuchten wir die hydrolytische Spaltung des Oxydationsproduktes $C_6H_{10}O_5S_2$, dem wir vorläufig die Formel XIV zuschreiben wollen. Diese Verbindung spaltete sich mit Wasser auch in der Hitze nicht. Dagegen löste sich die Verbindung in einem Mol n/1-Natronlauge schon bei Zimmertemperatur auf, so daß man bei oberflächlicher Betrachtung fast auf die Gegenwart saurer Gruppen schließen könnte. Aber beim Ansäuern mit der äquivalenten Menge Salzsäure fiel nicht mehr das Ausgangsprodukt aus, sondern die Entwicklung von schwefeliger Säure zeigte an, daß das Molekül bereits gespalten war. Wenn wir nunmehr diese Lösung nach dem Verdünnen mit Wasser abdestillierten, konnten wir im Destillat neben reichlich schwefliger Säure Aceton als 2,4-Dinitrophenylhydrazon in einer solchen Menge isolieren, daß die Bildung von 2 Mol Aceton aus 1 Mol der Verbindung XIV unzweifelhaft war.

---

[9] Ark. Kem. Mineral. Geol. Ser. B. **14**, Nr. 16, 1 (1940); Chem. Zbl. **1941 II**, 1268.

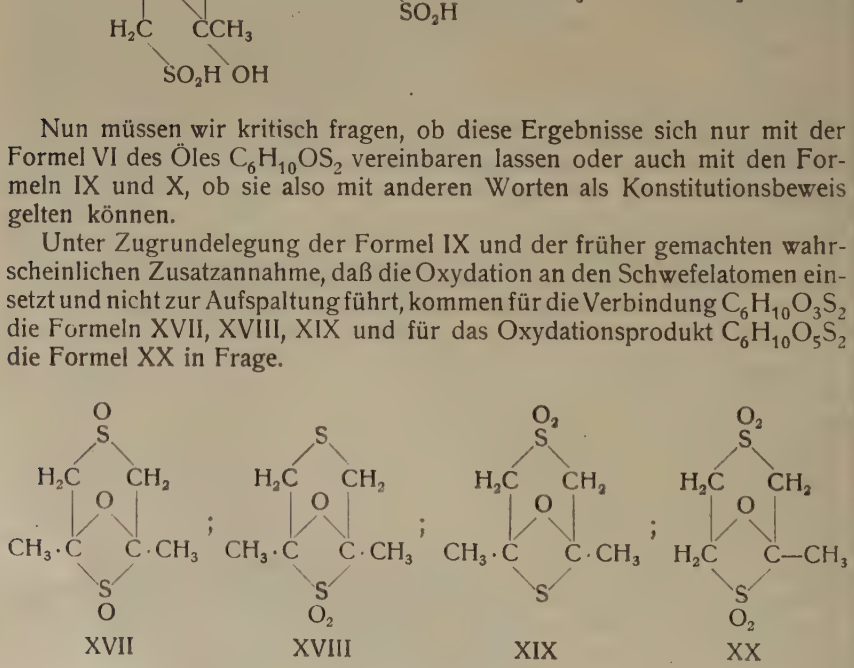
In ganz untergeordneter Menge fanden wir im Destillat als Nebenprodukt etwas Schwefelwasserstoff und ein rotes, schwerlösliches Dinitrophenylhydrazon vom Schmp. 190 – 197°, das wir nicht näher untersuchten. Bevor wir auf diese Weise die Bildung von zwei Mol Aceton, auf die es uns sehr ankam, nachgewiesen hatten, hatten wir versucht, die Abspaltung des Acetons durch Wasserdampfdestillation bei anderen p_H zu erreichen, fanden aber sowohl in saurer, als auch in stark alkalischer Lösung weniger Aceton.

Auch die Versuche, das Aceton als Dipiperonylidenverbindung quantitativ zu bestimmen, indem die hydrolytische Spaltung durch Kochen von XIV in alkohol. Kalilauge in Gegenwart von Piperonal ausgeführt wurde, brachten in quantitativer Hinsicht keinen Erfolg; doch ist die Isolierung des Dipiperonylidenacetons vom Schmp. 187° als weiterer qualitativer Nachweis des Acetons zu werten. Wir können uns die Reaktion nach folgender Gleichung vorstellen:

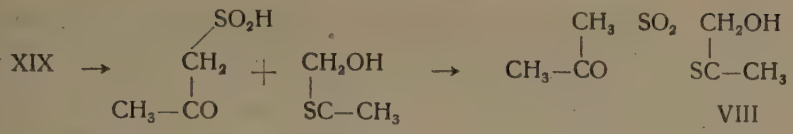


Nun müssen wir kritisch fragen, ob diese Ergebnisse sich nur mit der Formel VI des Öles $C_6H_{10}OS_2$ vereinbaren lassen oder auch mit den Formeln IX und X, ob sie also mit anderen Worten als Konstitutionsbeweis gelten können.

Unter Zugrundelegung der Formel IX und der früher gemachten wahrscheinlichen Zusatzannahme, daß die Oxydation an den Schwefelatomen einsetzt und nicht zur Aufspaltung führt, kommen für die Verbindung $C_6H_{10}O_3S_2$ die Formeln XVII, XVIII, XIX und für das Oxydationsprodukt $C_6H_{10}O_5S_2$ die Formel XX in Frage.

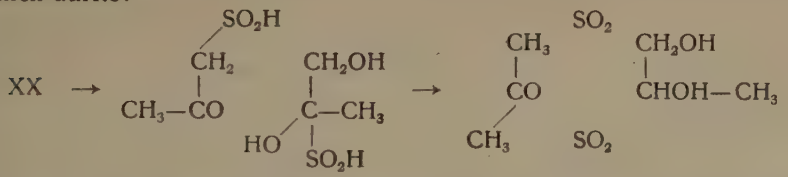


Mit XVII und XVIII läßt sich die gefundene Hydrolyse nicht erklären. Die Verbindung XIX würde dagegen in folgender Weise gespalten werden:



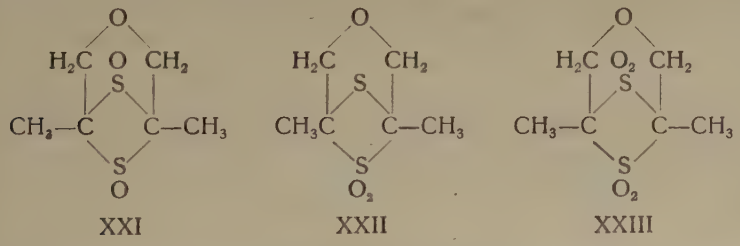
und ein Mol Aceton, ein Mol SO_2 und die Verbindung VIII ergeben, deren Gleichgewicht mit Acetonylmercaptan wir ja früher als möglich erklärt haben. Man müßte aber annehmen, daß die Umlagerung von VIII in Acetonylmercaptan sehr rasch verläuft, weil ja nur das Oxim des Acetonylmercaptans gefunden wurde und nicht das des Oxyacetons.

Noch viel schwieriger läßt sich die Hydrolyse der Verbindung XXI deuten, etwa mit folgender Reaktionsfolge, bei der nur ein Mol Aceton entstehen dürfte:



Die Bildung von zwei Mol Aceton, die wir deshalb mit besonderer Sorgfalt nachwiesen, läßt sich mit der Formel XX nicht vereinen. Damit ist aber auch die Formel IX für das Öl $C_6H_{10}OS_2$ auszuschließen.

Die ja auch nach der Bildungsweise unwahrscheinliche Formel X müßte als Oxydationsprodukt $C_6H_{10}O_3S_2$ eine Verbindung der Formeln XXI oder XXII geben und als Oxydationsprodukt $C_6H_{10}O_5S_2$ die Verbindung XXIII.

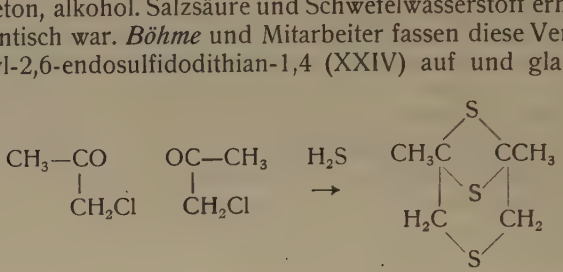


Mit keiner dieser Formeln läßt sich der gefundene Verlauf der hydrolytischen Spaltung erklären und die Formel X ist daher ebenfalls unmöglich.

Wir haben demnach bewiesen, daß das aus Acetonylmercaptan entstandene Öl $C_6H_{10}OS_2$ ein 2,5-Dimethyl-2,5-endoxy-1,4-dithian (VI) ist, die Verbindung $C_6H_{10}O_3S_2$ demnach das 2,5-Dimethyl-2,5-endoxy-1,4-dithian-1-dioxyd (XIII) und die Verbindung $C_6H_{10}O_5S_2$ das 2,5-Dimethyl-2,5-endoxy-1,4-dithian-1,4-bisdioxyd (XIV).

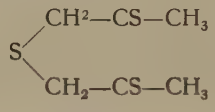
Durch die vorliegende Arbeit ist aber auch die Konstitution der Verbindung XI von *Nasarow* gestützt worden. Diese Verbindung XI ist nach dieser Nomenklatur, die den heterozyklischen Sechsring besonders betont, als 2,3 — 3,5 — 6,6-Hexamethyl-2,5-endoxy-1,4-dioxan zu bezeichnen.

In der I. Mitteilung wurde erwähnt, daß als Nebenprodukt der Spaltung des *Bunte*-Salzes mit konz. Salzsäure in geringer Menge eine Verbindung $C_6H_{10}S_3$ gefunden wurde, die mit der von *Böhme, Pfeiffer* und *Schneider*[10] aus Chloraceton, alkohol. Salzsäure und Schwefelwasserstoff erhaltenen Verbindung identisch war. *Böhme* und Mitarbeiter fassen diese Verbindung als 2,6-Dimethyl-2,6-endosulfidodithian-1,4 (XXIV) auf und glauben in der



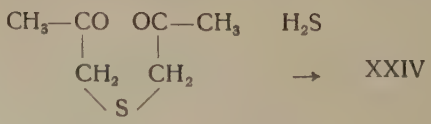
XXIV

genannten Arbeit erstmals den Vierring mit zwei C-Atomen und zwei S-Atomen für die dimere Form der Thioketone bewiesen zu haben. Durch die Untersuchung der genannten Autoren wird auf Grund der Absorptionsspektren und anderer Überlegungen, auf die hier nicht eingegangen werden kann, zwar die Formel XXV ausgeschlossen, aber keineswegs die Formel XXIV



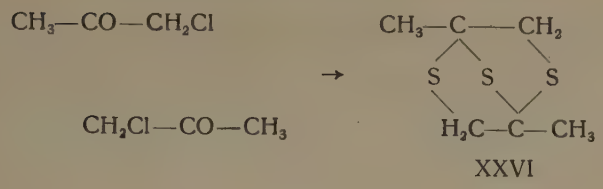
XXV

bewiesen. Da wir durch unsere Untersuchungen die Formel X für die Verbindung $C_6H_{10}OS_2$ als unmöglich erkannt haben, scheint uns eine analoge Formulierung auch für die Verbindung von *Böhme* nicht wahrscheinlich. Wir möchten es den Autoren überlassen, die Konstitution ihrer Verbindung $C_6H_{10}S_3$ näher zu untersuchen und wollen ihren Ergebnissen nicht vorgreifen. Bei stimmender Konstitution XXIV müßte aber die Verbindung $C_6H_{10}S_3$ auch sehr leicht durch die Behandlung von Diacetonylsulfid mit alkoholischer Salzsäure und Schwefelwasserstoff im Sinne der Reaktion



entstehen, leichter als aus Chloraceton, da ja die eine Thioätherbindung bereits vorgebildet ist. Aus Diacetonylsulfid entsteht aber in der angegebenen Weise keine Spur der *Böhme*schen Verbindung $C_6H_{10}S_3$. Wir sind daher der Ansicht, daß auch in diesem Falle die Bildung auf folgende Weise erfolgt:

[10] Ber. dtsch. chem. Ges. **75**, 900 (1942).



XXVI

und der Verbindung $C_6H_{10}S_3$ die Konstitution XXVI eines 2,5-Dimethyl-2,5-endosulfido-1,4-dithians zukommt. Damit würde sich auch diese Reaktion zwanglos in die Bildung der 2,5-disubstituierten Dithiane mit einer 2,5-Äther- bzw. Thioätherbrücke einfügen; ebenso aber auch in die Bildungsweise der in 2,5-Stellung mit negativierenden Resten substituierten Dithiene.

Experimenteller Teil.

Bildung der Verbindung $C_6H_{10}OS_2$.

1,0 g *Acetonylmercaptan* wurde in ein kleines Kölbchen gebracht, an das zwei mit je 50 ccm n/10-Jodlösung gefüllte Spiralwaschflaschen angeschaltet waren. Durch das Kölbchen wurde ein ganz schwacher Strom von getrocknetem Stickstoff geleitet, der eventuell gebildeten Schwefelwasserstoff in die Waschflaschen mit Jodlösung überführen sollte. Nach 48 Stunden war das kristallisierte Acetonylmercaptan in eine flüssige Verbindung übergegangen. Jetzt wurde die Jodlösung mit 96 ccm n/10-Thiosulfatlösung zurücktitriert; also war keine merkbare Entwicklung von Schwefelwasserstoff eingetreten.

Reaktionen der Verbindung $C_6H_{10}OS_2$.

a) *Einwirkung von Essigsäureanhydrid:* 5,0 g der Verbindung $C_6H_{10}OS_2$ wurden mit 10 ccm Pyridin und 10 g Essigsäureanhydrid 12 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen, anschließend mit 100 ccm Eiswasser behandelt und ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde mit verdünnter Sodalösung und verdünnter Salzsäure gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Beim Fraktionieren des öligen Rückstandes wurden 4,8 g eines Öles vom Sdp.$_{0,8}$ 52° erhalten, das durch den Schmp. von 7° und Mischschmp. von 7—8° als unverändertes Ausgangsprodukt erkannt wurde. Mit Essigsäureanhydrid war also keine Reaktion eingetreten.

b) *Einwirkung von Hydroxylamin:* 5,0 g der Verbindung $C_6H_{10}SO_2$ blieben mit 10 ccm Pyridin und 2,5 g Hydroxylaminhydrochlorid 12 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Die Lösung wurde mit Wasser und Äther behandelt und die Ätherlösung wiederholt mit Wasser gewaschen. Nach dem Abdampfen und Fraktionieren wurden 4,65 g der unveränderten Verbindung $C_6H_{10}OS_2$ zurückgewonnen. Sdp.$_{2,5}$ 62,5°, Schmp. 7° ebenso der Mischschmp. mit dem Ausgangsmaterial.

2,5-Dimethyl-2,5-endoxy-1,4-dithian-1-dioxyd.

Oxydation in wäßriger Lösung: 8,1 g der Verbindung $C_6H_{10}OS_2$ wurden in 100 ccm Wasser suspendiert und unter mechanischem Rühren und Außenkühlung mit Eis-Kochsalz langsam mit 270 ccm einer 4%igen Kaliumpermanganatlösung versetzt. Die Entfärbung erfolgte sehr rasch unter Abscheidung von Braunstein, der abgesaugt wurde. Lösung und Braunstein wurden gleich anschließend mehrmals mit Äther extrahiert. Der Ätherrückstand wurde durch Behandlung mit wenig Petroläther von unverändertem Öl befreit und kristallisierte dann. Schmp. (aus Benzol) 103 – 104°. Ausbeute: 1,95 g (20,1% d. Th.).

Oxydation in Acetonlösung: 20,0 g der Verbindung $C_6H_{10}OS_2$ wurden in 300 ccm trockenem Aceton gelöst und unter Eiskühlung und Rühren anteilsweise mit 52,0 g feingepulvertem Kaliumpermanganat versetzt. Nach der Entfärbung des Permanganates wurde der Braunstein abgesaugt und gründlich mit Aceton gewaschen. Der nach dem Abdampfen der Acetonlösung verbleibende Rückstand wurde mit wenig Petroläther von unverändertem Öl $C_6H_{10}OS_2$ befreit und die Kristalle im Vakuum der Quecksilberpumpe bei der Luftbadtemperatur von 50 – 60° sublimiert. Die Ausbeute betrug 12,6 g (52,6% d. Th.). Die Verbindung wurde aus Benzol umkristallisiert. Schmp. 104 – 105°. Statt der Sublimation kann man das Monosulfon auch durch Verreiben mit n-Natronlauge von gleichzeitig gebildetem Disulfon — siehe unten — befreien, da das Disulfon durch die Natronlauge zersetzt wird, während das Monosulfon unverändert bleibt.

$C_6H_{10}O_3S_2$ (194,27) Ber. C 37,09, H 5,19, S 33,01.
Gef. C 37,11, 37,33, H 5,90, 5,43, S 32,24.

Einwirkung von Jodmethyl: 0,10 g 2,5-Dimethyl-2,5-endoxy-1,4-dithian-1-dioxyd wurde mit 0,40 g Jodmethyl 18 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach dem Abdestillieren des Jodmethyls schmolzen die zurückbleibenden Kristalle bei 97°. Die Verbindung war bei 2 Torr und einer Luftbadtemperatur von 50 – 70° restlos sublimierbar. Das Sublimat schmolz bei 101 – 102° und war nach dem Mischschmp. unverändertes Ausgangsmaterial. Reaktion mit Jodmethyl war bei diesen Bedingungen nicht eingetreten.

Hydrolytische Spaltung des 2,5-Dimethyl-2,5-endoxy-1,4-dithian-1-dioxyds: 5,00 g 2,5-Dimethyl-2,5-endoxy-1,4-dithian-1-dioxyd wurden mit 50 ccm Wasser unter Anwendung eines kurzen Rückflußkühlers gekocht und die bei der Reaktion entstandene schwefelige Säure durch das Durchleiten eines schwachen Stickstoffstromes in eine Vorlage mit eisgekühltem Wasser getrieben. Durch die Zugabe von n/10-Jodlösung wurde die Bildung der schwefeligen Säure verfolgt, die nach einer Stunde beendet war. Es wurden 487 ccm Jodlösung verbraucht, während für 1 Mol SO_2 aus einem Mol $C_6H_{10}O_3S_2$ 515 ccm berechnet waren.

Trotz der Rückflußkühlung, die den Zweck hatte, das Ausgangsprodukt und die bei der Reaktion entstandenen, mit Wasserdampf flüchtigen organi-

schen Schwefelverbindungen möglichst zurückzuhalten, war auch Aceton mit dem Stickstoffstrom übergetrieben worden und wurde in der Vorlage durch Zusatz einer Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 2n-Salzsäure nachgewiesen. Die gelbe, flockige Fällung schmolz nach dem Umkristallisieren aus Alkohol bei 126° und gab in Mischung mit dem 2,4-Dinitrophenylhydrazon des Acetons keine Schmelzpunktsdepression.

Um das Aceton möglichst quantitativ zu erfassen, wurden die organischen Schwefelverbindungen mit Quecksilberoxyd in mit Wasserdampf nicht flüchtige Verbindungen überführt. 0,50 g 2,5-Dimethyl-2,5-endoxy-1,4-dithian-1-dioxyd und 1,0 g Quecksilberoxyd wurden mit 100 ccm Wasser versetzt und langsam destilliert. Die Destillation wurde solange fortgesetzt, bis mit einer Lösung von 1,0 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 10 ccm konz. Schwefelsäure, die mit 100 ccm Wasser verdünnt worden war, keine gelbe Fällung mehr entstand. Dies war nach 10 Min. der Fall. In den folgenden 20 Min. entstand so nur mehr eine rote Trübung. Der Niederschlag betrug 0,708 g, von denen 0,601 g in heißem Benzol leicht löslich waren. Der orangerote Rückstand, 0,107 g, war bei 270° noch nicht geschmolzen und wurde nicht näher untersucht. Dagegen schmolz die aus Benzol umkristallisierte Verbindung bei 123° und war das 2,4-Dinitrophenylhydrazon des Acetons. 0,43 g Ausbeute (70% d. Th.).

Eine zweite Kristallisation wurde nicht mehr untersucht. Da aber sicher die 0,601 g im wesentlichen das 2,4-Dinitrophenylhydrazon des Acetons waren, ergibt sich eine Ausbeute von 98% d. Th. für die Entstehung von 1 Mol Aceton aus 1 Mol der Verbindung $C_6H_{10}O_3S_2$.

Als Destillationsrückstand blieben ein schwarzer Niederschlag, wohl Quecksilbersulfid, und farblose, quecksilberhaltige Kristalle.

Die bei der Reaktion ohne Quecksilberoxyd erhaltenen schwefelhaltigen, organischen Verbindungen stellten ein in Wasser unlösliches Öl dar, das deutlich nach 2,5-Dimethyl-2,5-endoxy-1,4-dithian roch. Es gelang auch nach dem Aufnehmen in Äther, Waschen mit Kalilauge und Destillieren, eine kleine Menge einer Fraktion vom richtigen Siedepunkt zu erhalten, die aber nicht bis zum Schmelzpunkt von 7° gereinigt werden konnte, da sie schwer abtrennbare Verunreinigungen enthielt. Wir suchten daher das nach dem Reaktionsschema erwartete Acetonylmercaptan durch die Bildung des stabilen Oxims festzulegen und zu isolieren.

0,2 g 2,5-Dimethyl-2,5-endoxy-1,4-dithian-1-dioxyd wurden mit 0,28 g Hydroxylaminhydrochlorid und 0,33 g Natriumacetat in 10 ccm Wasser 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Die erhaltene Lösung wurde mit Natriumcarbonat neutralisiert (Lackmus) und ausgeäthert. Die mit Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung wurde eingedampft und der Rückstand in einem Kugelrohr im Hochvakuum fraktioniert. Bei der Luftbadtemperatur von 85° sublimierte ein Teil der Kristalle. Der andere, schwerer flüchtige Anteil wurde aus Äther umkristallisiert und schmolz bei 123°. Der Mischschmp. mit dem Oxim des Acetonylmercaptans lag bei 123 – 124,5°.

2,5-Dimethyl-2,5-endoxy-1,4-dithian-1,4-bisdioxyd.

a) 8,1 g der Verbindung $C_6H_{10}OS_2$ wurden durch mechanisches Rühren in einer Lösung von 50 ccm konz. Schwefelsäure in 300 ccm Wasser verteilt und während einer Stunde anteilsweise mit 24,0 g feingepulvertem Kaliumpermanganat versetzt. Die Reaktionstemperatur wurde durch Kühlung unter 25° gehalten. Das Permanganat wurde anfangs zu Mn-II-sulfat reduziert, später zu Braunstein. Nun wurde die Mischung ohne Entfernung des Braunsteins viermal mit Essigester ausgeschüttelt. Die vereinten Auszüge wurden mit etwas Natriumbicarbonat und Natriumsulfat behandelt und im Vakuum eingedampft. Der kristallisierte Rückstand wurde aus Essigester, besser aus Eisessig umkristallisiert. Schmp. 225 – 226°. Ausbeute 2,96 g (26,3 % d. Th.).

b) 16,2 g der Verbindung $C_6H_{10}OS_2$ wurden in 162 g Eisessig gelöst und unter mechanischem Rühren im Laufe von 5 Stunden mit 46,3 g feingepulvertem Kaliumpermanganat versetzt (bei 20 – 25°). Nun wurde der Eisessig im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit Wasser behandelt und schwefelige Säure eingeleitet, bis der Braunstein gelöst war. Die farblosen Kristalle wurden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Da sie aber anorganische Bestandteile enthielten, wurden sie im Soxhlet-Apparat mit Essigester extrahiert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels blieben 16,62 g Kristalle vom Schmp. 224° zurück (73,6 % d. Th.).

c) 0,39 g 2,5-Dimethyl-2,5-endoxy-1,4-dithian-1-dioxyd wurden in 10 ccm Eisessig suspendiert und unter Eiskühlung und Rühren im Laufe von 90 Min. anteilsweise mit 0,46 g Kaliumpermanganat versetzt. Der Eisessig wurde hierauf im Vakuum weitgehend abgedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen und durch Zugabe der nötigen Menge Natriumbisulfit vom Braunstein befreit. Die Kristallnadeln wurden abgesaugt und die Mutterlauge viermal ausgeäthert. Ätherrückstand und Kristalle wurden mit Essigester gelöst und filtriert. Die Lösung hinterließ beim Eindampfen 0,40 g Kristalle (88,1 % d. Th.), die aus Eisessig umkristallisiert bei 226 – 227° schmolzen. Zur Analyse wurde die Verbindung im Hochvakuum sublimiert.

$C_6H_{10}O_5S_2$ (226,27)	Ber.	C 31,86,	H 4,46,	S 28,34,
	Gef.	C 31,84, 31,89,	H 4,50, 4,85,	S 27,91.

Hydrolytische Spaltung des 2,5-Dimethyl-2,5-endoxy-1,4-dithian-1,4-bisdioxyds. Im Gegensatz zum Monosulfon wird dieses Disulfon von heißem Wasser allein nicht zersetzt. Dagegen ist die Verbindung gegen Alkalien viel empfindlicher als das Monosulfon und wird bereits durch kalte n-Natronlauge aufgespalten. Beim Ansäuern der Lösung entsteht schwefelige Säure.

Die quantitative Erfassung von zwei Mol Aceton aus 1 Mol Disulfon, auf die es aus theoretischen Gründen sehr ankam, bereitete anfangs große Schwierigkeiten. Bei der Destillation von alkalischen Lösungen wurde immer nur ein kleiner Teil des erwarteten Acetons als 2,4-Dinitrophenylhydrazon im Destillat gewonnen. Auch der Versuch, durch Zugabe von Piperona zur alkalischen Spaltung das Aceton quantitativ als Dipiperonylidenverbin-

dung zu fassen, schlug in quantitativer Hinsicht fehl, gab aber eine neue Identifizierung des gebildeten Acetons.

0,226 g 2,5-Dimethyl-2,5-endoxy-1,4-dithian-1,4-bisdioxyd, 0,9 g Piperonal, 8,0 ccm n-Natronlauge und 20 ccm Alkohol wurden 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die Lösung färbte sich gelb und nach wenigen Minuten schieden sich gelbe Kristalle aus. Nach dem Verdünnen mit Wasser wurden die gelben Kristalle und unverändertes Piperonal ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde mehrmals mit Wasser gewaschen, eingedampft und der Rückstand im Hochvakuum aus einem Kugelrohr destilliert Anfangs ging Piperonal über, bei einer Luftbadtemperatur von 167 – 170° das Dipiperonylidenaceton, das aus Alkohol umkristallisiert bei 187° schmolz und mit einem aus Aceton hergestellten Vergleichspräparat keine Depression des Schmp. ergab.

Zur quantitativen Erfassung des Acetons führte folgender Versuch: 0,502 g *2,5-Dimethyl-2,5-endoxy-1,4-dithian-1,4-bisdioxyd* wurden feinst gepulvert und in 3,0 ccm n-Natronlauge gelöst. Zum Zurücktitrieren der Lösung bis zur neutralen Reaktion gegen Phenolphthalein wurden 0,80 ccm n-Salzsäure verbraucht. Folglich braucht man zur Lösung des Disulfons genau ein Mol Natronlauge. Es wurden hierauf noch 2,20 ccm n-Salzsäure zugegeben und die Lösung mit 100 ccm Wasser verdünnt und destilliert. Zum Destillat wurde anteilsweise eine Lösung von 1,2 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 12 ccm konz. Schwefelsäure, die mit 120 ccm Wasser verdünnt worden war, zugesetzt. In den ersten Minuten entstand ein gelber, flockiger Niederschlag und das Destillat roch stark nach schwefeliger Säure. Die Destillation wurde 30 Minuten fortgesetzt, während welcher Zeit nur mehr eine geringe, orangefarbige Trübung mit Dinitrophenylhydrazinlösung entstand. Gegen Schluß roch das Destillat schwach nach Schwefelwasserstoff. Der gelbe Niederschlag wurde abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 0,81 g oder 1,53 Mol Dinitrophenylhydrazon. Beim Umkristallisieren dieser Fällung aus heißem Benzol blieb eine orangerote Verbindung ungelöst, während aus dem Filtrat 0,68 g reines Dinitrophenylhydrazon des Acetons vom Schmp. 125° (1,3 Mol Aceton) gewonnen wurden. In einem Parallelversuch wurde das rohe Dinitrophenylhydrazon bei 0,07 Torr und einer Luftbadtemperatur von 140 – 150° destilliert und 1,18 Mol Dinitrophenylhydrazon des Acetons vom Schmp. 123 – 125° erhalten. Das in Benzol unlösliche bzw. als Destillationsrückstand verbliebene orangerote Dinitrophenylhydrazon wurde aus Butylalkohol umkristallisiert und schmolz unter Zersetzung bei 191 – 197°. Diese Verbindung, 30 mg aus 2 Versuchen, wurde nicht näher untersucht.

Reaktion von Diacetonylsulfid mit Schwefelwasserstoff in alkohol. Salzsäure.

18,1 g Diacetonylsulfid wurden in 150 ccm absol. Alkohol gelöst und unter Kühlung mit Eis-Kochsalz Chlorwasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet. Hierauf wurde 5 Stunden ein kräftiger Schwefelwasserstoffstrom durchgeleitet, wobei sich Kristalle abschieden. Der Alkohol wurde im Vakuum

destilliert und das von Kristallen durchsetzte Öl so aufgearbeitet, daß die von *Böhme* und Mitarbeitern beschriebene Verbindung $C_6H_{10}S_3$ hätte gefunden werden müssen, wäre sie auch nur in kleinerer Menge entstanden.

Die nach den Angaben von *Böhme* aus Chloraceton erhaltene Verbindung ist leicht löslich in Äther, siedet bei 9 Torr und 106 – 109° und wird beim Chromatographieren ihrer Lösung in Petroläther auf Aluminiumoxyd nach *Brockmann* nicht adsorbiert.

Folglich wurde das Reaktionsprodukt unseres Versuches mit Äther ausgekocht, in dem die Kristalle unlöslich waren und der geringe, ölige Rückstand nach dem Abdampfen der Ätherlösung bei 9 Torr destilliert. Das bei 140° übergegangene Öl wurde durch eine Säule von Aluminiumoxyd filtriert. Doch wurde nach dem Eindampfen des Filtrates die kristall. Verbindung $C_6H_{10}S_3$ nicht erhalten.

Untersuchungen über bakteriostatische Chinone und andere Antibiotica.

IV. Mitteilung: Hemmungswirkungen verschiedener Antibiotica auf die Eiweißspaltung durch Papain.

Von **O. Hoffmann-Ostenhof** und **E. Biach.**

Aus dem 1. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 24. Mai 1946. Vorgelegt in der Sitzung am 27. Juni 1946.)

I. In der Hoffnung, auf diesem Wege Aufklärung über den antibakteriellen Wirkmechanismus verschiedener Antibiotica zu erhalten, haben wir in früheren Arbeiten die Hemmwirkung einer Reihe von Antibiotica, hauptsächlich Derivate des Benzochinons und der Naphthochinone, gegenüber der Aktivität der Urease und der Blutkatalase untersucht und darüber in den ersten beiden Mitteilungen dieser Reihe [1] berichtet. Gleichartige Versuche über die Hemmwirkung einer großen Anzahl von Chinonen auf die Aktivität der Carboxylase wurden schon vorher von *R. Kuhn* und *H. Beinert* durchgeführt, worüber *K. Wallenfels* in einem Sammelreferat [2] eine tabellarische Übersicht gibt. Durch Vergleich der von uns erhaltenen Wirkungsreihen gegenüber der Urease- und Katalaseaktivität mit den von *A. E. Oxford* [3] und von *E. F. Möller* (ebenfalls in dem obengenannten Sammelreferat von *K. Wallenfels* referiert) erscheint es uns unwahrscheinlich, daß die Hemmungswirkungen gegenüber den genannten Fermenten in einem ursächlichen Zusammenhang mit der antibiotischen Wirkung dieser Substanzen stehen. Auch der von *K. Wallenfels* [2], vermutete Zusammenhang zwischen bakteriostatischer Wirkung und Hemmung der Carboxylaseaktivität erscheint uns zumindest sehr zweifelhaft.

Trotz dieser Befunde wäre es aber verfrüht, die Theorie abzulehnen, nach welcher die antibiotische Wirkung der genannten Substanzen auf deren spezifischen Hemmvermögen gegenüber irgend welchen für den Bakterienstoffwechsel notwendigen Fermentsystemen beruht. Es erscheint uns

---

[1] *O. Hoffmann-Ostenhof* und *W. H. Lee*, Mh. Chem. **76**, 180 (1946); *O. Hoffmann-Ostenhof* und *E. Biach*, ibid. **76**, 319 (1947).

[2] Chemie **58**, 1 (1945).

[3] Chem. Ind. **61**, 189 (1942).

als unbedingt notwendig, vor einer endgültigen Entscheidung dieser Frage weitere zur enzymathischen Ausrüstung der Bakterien gehörige Enzymsysteme in gleicher Weise wie Urease, Katalase und Carboxylase durchzuprüfen. So liegen bisher noch keine entsprechenden systematischen Befunde über die Hemmwirkungen von Chinonen an den für den Bakterienstoffwechsel unerläßlichen Proteinasen vor; ebensowenig wurde über die Inhibitorwirkung verschiedener Chinone gegenüber irgend welchen Dehydrasen gearbeitet, obwohl es aus den Arbeiten von *H. Wieland* und Mitarbeitern[4] bekannt ist, daß die Wirkung einer Reihe von Dehydrasen – so z. B. der Bernsteinsäuredehydrase aus dem Muskelgewebe, der Xanthindehydrase der Milch und des dehydrierenden Enzymsystems von *Acetobacter peroxydans* – durch den Grundkörper unserer Reihe gehemmt wird.

II. In dieser Mitteilung berichten wir über Hemmungsversuche an der Eiweißspaltung durch Papain, welche wir mit ungefähr denselben Substanzen durchgeführt haben, deren Wirkung auf die Aktivität der Urease und der Blutkatalase wir geprüft hatten. Wir wählten Papain als den Vertreter der Gruppe der Papainasen, deren Verhalten uns deshalb besonders interessiert hat, weil Fermente aus dieser Gruppe, neben ihrem fast ubiquitären Vorkommen in Pflanzen aller Arten, auch in vielen Bakterien vorgefunden wurden. Nach neueren Befunden von *E. Maschmann*[5] gehören allerdings eine Reihe von bakteriellen Proteasen, welche man früher zu den Papainasen gerechnet hatte, nicht zu dieser Gruppe; aber auch *Maschmann*, der über Bakterienproteasen sehr ausführliche Untersuchungen durchgeführt hat, betont die Bedeutung des Papainasetypus bei den Bakterien.

Bei unseren Versuchen folgten wir der klassischen Bestimmungsmethode der Papainaktivität von *R. Willstätter* und *W. Grassmann*[6]; es wurde also der Zuwachs der COOH-Gruppen durch Titration mit alkoholischer KOH in alkoholischer Lösung unter Verwendung von Thymolphthalein als Indikator gemessen. Wir ließen die Eiweißspaltung bei optimaler Temperatur (40°) und auch bei optimaler Wasserstoffionenkonzentration ($p_H = 5{,}0$) vor sich gehen. Als Enzympräparat wurde das käufliche Papayotin (*Schuchardt*) und als Substrat reinste Gelatine verwendet. Die Inhibitoren wurden sämtlich in Wasser gelöst und der Versuchslösung zugesetzt. Die Verwendung anderer Lösungsmittel bei den in Wasser sehr schwer löslichen Chinonen wurde wohl versucht; es traten aber dadurch unspezifische Hemmungen auf, so daß die erhaltenen Werte als unzuverlässig ausgeschieden werden mußten. Bei jeder Hemmsubstanz wurde deren Wirkung sowohl auf die Aktivität des unaktivierten Enzyms als auch auf die Aktivität einer nach *Willstätter* und *Grassmann* mit Blausäure aktivierten Lösung des Ferments gemessen.

III. Wir geben in nachfolgender Tabelle eine Übersicht über die von uns erhaltenen Werte:

[4] Liebigs Ann. Chem. **477**, 1 (1929); **485**, 193 (1931); **492**, 156 (1932); **509**, 182 (1934); **535**, 205 (1938).
[5] Vgl. hiezu das Sammelreferat *E. Maschmann*, Erg. Enzymforsch. **9**, 155 (1943).
[6] Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **138**, 184 (1924).

Tabelle 1.

Hemmung der Aktivität des Papains durch Chinone und andere Antibiotica.

Substanz	Perzentuelle Hemmung der Eiweißspaltung bei verschieden molarer Konzentration der Hemmstoffe im Versuchsansatz					
	mit HCN aktiviert			nicht aktiviert		
	10^{-3}	10^{-4}	ges. Lsg.	10^{-3}	10^{-4}	ges. Lsg.
Benzochinon	100	33	—	100	32	—
Toluchinon	82	24	—	71	25	—
p-Xylochinon	40	27	—	42	29	—
4-Methoxytoluchinon	18	3	—	18	4	—
2,6-Dimethoxychinon	0	—	—	0	—	—
2,5-Dimethoxychinon	O	0	—	O	0	—
Chlorbenzochinon	0	—	—	0	—	—
2,6-Dichlorchinon	O	31	—	O	40	—
2,5-Dichlorchinon	O	23	—	O	29	—
Trichlormethylchinon	O	O	31 (ca. 10^{-5})	O	O	24 (ca. 10^{-5})
Chloranil	O	O	0 (ca. 10^{-6})	O	O	0 (ca. 10^{-6})
Chloranilsäure	16	0	—	8	0	—
1,2-Naphthochinon	O	48	—	O	50	—
1,4-Naphthochinon	O	5	—	O	6	—
Lawson	O	0	—	O	0	—
Isonaphthazarin	O	0	—	O	0	—
Naphthazarin	O	O	(45) (ca. 10^{-5})	O	O	(43) (ca. 10^{-5})
Methylnaphthazarin	O	O	(21) (ca. 10^{-5})	O	O	(25) (ca. 10^{-5})
Penicillin	0	—	—	0	—	—
Salicylsäure	0	—	—	0	—	—

Zeichen und Abkürzungen: ges. Lsg. = gesättigte Lösung, in Klammern hinter den Werten die ungefähre molare Konzentration. O bedeutet: in dieser Konzentration unlöslich. Bezüglich der eingeklammerten Werte bei Naphthazarin und Methylnaphthazarin siehe weiter unten.

Die in der Tab. 1 angegebenen Hemmungswerte sind in allen Fällen Durchschnittswerte aus den nach vier verschiedenen Zeiten (2, 4, 7 und 24 Stunden) gemessenen und durch Vergleich mit einem ohne Hemmsubstanz angesetzten Blindversuch errechneten Werten der perzentuellen Hemmung. Die Methode zeichnet sich nicht durch besondere Genauigkeit aus; immerhin sind die Werte selbst bei Verwendung verschiedener Gelatinesorten mit einer Fehlergrenze von $\pm$ 5 % reproduzierbar, was für den von uns angestrebten Zweck, den Vergleich der Inhibitorwirkung der verschiedenen Substanzen, völlig ausreicht. Im Falle des Naphthazarins (5,8-Dioxy-1,4-naphthochinon) und des Methylnaphthazarins (2-Methyl-5,8-dioxy-1,4-naphthochinon) sind die erhaltenen Werte in Klammern gesetzt, weil diese beiden Substanzen dadurch die Beobachtung des Farbumschlags des Thymolphthaleins stören, daß sie selbst als Indikatoren fungieren und in einem ziemlich breiten p_H-Bereich ihre Farbe von Rot nach Blau ändern. Die für diese Substanzen angegebenen Werte bedürfen also noch der Nachprüfung vermittels einer anderen Methodik.

Obwohl die Absolutwerte der Hemmungen bei mit Blausäure aktiviertem Papain sehr stark verschieden sind von denjenigen bei nichtaktiviertem Papain, sind die perzentuellen Hemmungswerte innerhalb der Fehlergrenzen bei beiden gleich. Dies stimmt mit der Tatsache überein, daß mit irgend einem Chinon gehemmtes Papain auch durch Zusatz einer beliebigen Menge von Blausäure nicht wieder völlig reaktiviert werden kann.

IV. Wie bei unseren früheren Versuchen über die Hemmbarkeit von Urease und Katalase durch dieselben Substanzen fanden wir auch bei diesen Messungen, daß die Hemmung der Papainaktivität in keiner Weise parallel zur antibakteriellen Wirksamkeit der untersuchten Substanzen ging. Auch eine Übereinstimmung mit der Höhe der Oxydations-Reduktionspotentiale der Chinone mit ihrer Hemmwirkung läßt sich nicht feststellen. Damit soll aber nicht ausgeschlossen werden, daß die Hemmbarkeit des Papains durch die Chinone auf einer oxydierenden Wirkung der letzteren beruht; in einer vor kurzem durchgeführten Untersuchung haben wir gezeigt, daß selbst bei einer einfachen biochemischen Oxydation, wie es die Bildung des Methämoglobins durch Chinone sein dürfte, die Stärke der oxydierenden Wirkung, also der Methämoglobinbildung, durch verschiedene Chinone durchaus nicht mit dem Oxydations-Reduktionspotential dieser Substanzen parallel geht[7].

Von den in 10^{-3}- und 10^{-4}-molarer Konzentration löslichen Abkömmlingen des p-Benzochinons erwies sich das Benzochinon selbst als der stärkste Inhibitor. Es folgen das Toluchinon und das p-Xylochinon. Die schwerer löslichen Dichlorbenzochinone entsprechen in 10^{-4}-molarer Lösung etwa dem Benzochinon bei derselben Konzentration; das besonders schwer lösliche Trichlormethylchinon zeigt noch in 10^{-5}-molarer Lösung starke Hemmwirkung und dürfte wohl der wirksamste Stoff der ganzen Gruppe sein. Kaum oder gar nicht hemmen dagegen die Mono- und Dimethoxyderivate des Benzochinons, obwohl sich gerade unter diesen Körpern die wirksamsten Antibiotica der Benzochinonreihe finden lassen.

Unter den Naphthochinonen zeigt wie bei allen bisher geprüften Systemen das 1,2-Naphthochinon die stärkste Hemmwirkung; es ist von allen in 10^{-4}-molarer Konzentration untersuchbaren Stoffen der stärkste Inhibitor. Sein 1,4-Isomeres steht ihm darin weit nach. Das Lawson und das Isonaphthazarin (2,3-Dioxy-1,4-naphthochinon) zeigen überhaupt keine Hemmwirkung. Die bei Naphthazarin und Methylnaphthazarin gefundenen Hemmungswerte können wir aus den oben angeführten Gründen nicht in den Kreis unserer Betrachtung ziehen.

Penicillin und Salicylsäure zeigten in den geprüften Konzentrationen keinerlei Hemmwirkung auf die Papainaktivität.

Bei Vergleich der erhaltenen Werte der Hemmung gegenüber Urease, Katalase und Papain können wir ziemlich weitgehende Ähnlichkeiten feststellen. Bei Urease und Papain kommt dieser Befund nicht überraschend, da ja festgestellt worden ist, daß diese Fermente im allgemeinen gleich-

[7] *O. Hoffmann-Ostenhof, W. Weis* und *O. Kraupp*, Mh. Chem. **77**, 86 (1947.)

artige Aktivierungs- und Hemmreaktionen geben[8]; man erklärt diese Ähnlichkeit durch die Beeinflußbarkeit von SH-Gruppen, welche, wie nachgewiesen wurde, bei beiden Enzymen für die Wirksamkeit wesentlich sind. Die Übereinstimmung des Verhaltens der Katalase läßt sich allerdings durch bisherige Befunde nicht erklären.

Über den Wirkmechanismus der Bakterienhemmung durch Chinone läßt sich nach den bisherigen Untersuchungen noch keine Aussage machen. Es ist notwendig, die Hemmwirkungen derselben Substanzen auf weitere Fermentsysteme zu prüfen. Versuche mit Desmolasen sind bereits im Gange.

Herrn Prof. *L. Ebert* danken wir für seine Unterstützung und sein Interesse für diese Arbeit. Herrn Priv. Doz. *J. W. Breitenbach* sind wir für die Überlassung einiger Substanzen, Frl. *G. Reitmaier* für die Synthese einiger Hemmstoffe zu Dank verpflichtet.

Zusammenfassung.

Es wurde die hemmende Wirkung verschiedener Antibiotica, hauptsächlich aus der Chinonreihe, auf die Eiweißspaltung durch Papain gemessen. Die Resultate ergaben, daß eine Übereinstimmung zwischen der Hemmung der Papainaktivität und der antibakteriellen Wirkung der untersuchten Substanzen besteht. Dagegen zeigten sich auffallende Analogien zwischen der Stärke der Hemmung beim Papain durch die einzelnen Substanzen und dem Einfluß derselben Stoffe auf die Aktivität von Katalase und Urease, über deren Messung in früheren Mitteilungen berichtet wurde.

[8] Vgl. hierzu z. B. *Th. Bersin* in *Nord-Weidenhagen*, Handbuch der Enzymologie, Leipzig 1940, S. 156 ff.

Quasi-eutektische Synkristallisation bei organischen Stoffgemischen: Dreistoffsysteme*.

Von **A. Kofler** (Innsbruck).

Mit 6 Abbildungen.

(Eingelangt am 29. März 1946. Vorgelegt in der Sitzung am 29. Mai 1947.)

In zwei früheren Mitteilungen[1, 2] wurden die Erstarrungsvorgänge bei unterkühlten organischen *Zweistoffgemischen* behandelt. Es wurde festgestellt, daß die *eutektische Synkristallisation* nur in unmittelbarer Nähe der eutektischen Temperatur an die eutektische Zusammensetzung gebunden ist; bei Unterkühlungen treten Abweichungen auf, die auf der relativen Änderung der Kristallisationsgeschwindigkeit (K. G.) der beiden Komponenten beruhen. Die Abweichungen können sich in zwei Richtungen bewegen: 1. *Gleichzeitige Kristallisation* der Komponenten erfolgt statt bei einer bestimmten, nämlich der eutektischen Konzentration, in einem sich mit steigender Unterkühlung verbreiternden *Konzentrationsintervall*, das als *quasi-eutektischer Synkristallisationsbereich* (S.B.) bezeichnet wurde. 2. Der S. B. hat in Abhängigkeit von der Natur des Stoffgemisches eine gesetzmäßige Lage gegenüber dem eutektischen Mischungsverhältnis und erreicht in der Regel bei stärkerer Unterkühlung einen maximalen konstanten Wert.

Nach der Lage des S. B. lassen sich bei organischen Stoffgemisshen drei Typen aufstellen.

Typus A: Der S. B. liegt vollständig außerhalb der eutektischen Konzentration.

Typus B: Der S. B. umfaßt Konzentrationen zu beiden Seiten des Eutektikums.

Typus C: Der S. B. liegt bei geringerer Unterkühlung außerhalb, bei stärkerer Unterkühlung zu beiden Seiten des Eutektikums.

Bisher wurde Typus A am häufigsten angetroffen, dann folgt Typus C und seltener Typus B. Natürlicherweise gibt es auch alle Übergänge zwischen den drei Typen[3].

* Anmerkung. Diese Arbeit wurde im Oktober 1944 bei den „Ber. dtsch. chem. Ges." eingereicht und konnte dort aus kriegsbedingten Gründen nicht erscheinen.

[1] *A. Kofler*, Ber. dtsch. chem. Ges., **76**, 391 (1943).

[2] *A. Kofler*, Ber. dtsch. chem. Ges., **77**, 110 (1943).

[3] Eine ausführliche Darstellung erfolgt an anderer Stelle.

Messungen über die K. G. in binären und ternären organischen Mischungen wurden von *Tammann* und *Botschwar*[4] ausgeführt und die Feststellung gemacht, daß bei Unterkühlung sich die Kurven der primären K. G. und der eutektischen K. G. nicht mehr in einem Punkt treffen, sondern sich in einem längeren Konzentrationsintervall berühren. Bei stärkerer Unterkühlung wird ein konstanter Zustand erreicht, ähnlich wie bei Unterkühlung reiner Stoffe[5]. In allen von *Tammann* und *Botschwar*[4] beschriebenen Fällen organischer Stoffgemische wurde das „Gebiet der konstanten K. G." als den eutektischen Punkt *umgebend* beschrieben.

Die eigenen früheren, in den beiden ersten Mitteilungen[1, 2] angeführten Untersuchungen sowie die Bezeichnung „quasi-eutektischer Synkristallisationsbereich" erfolgten ohne Kenntnis der Ergebnisse von *Tammann* und *Botschwar*[4]. Die jetzigen Untersuchungen brachten teils Übereinstimmungen, teils Differenzen mit der Arbeit der beiden Autoren. Übereinstimmend ist die Feststellung der Verbreiterung des Konzentrationsintervalls gleichzeitiger Kristallisation im unterkühlten Zustand. Bezüglich der Lage des S. B. gegenüber der eutektischen Konzentration wurden jedoch Differenzen gefunden. Nach *Tammann* und *Botschwar* *umgibt* in den untersuchten Fällen, d. i. in den Systemen Acetanilid : 2,4-Dinitrophenol, Azobenzol : Benzil und Acetanilid : 2,4-Dinitrophenol : Benzil das „Gebiet der konstanten K. G." den eutektischen Punkt. Nach unseren Untersuchungen gilt dies nur für Acetanilid : 2,4-Dinitrophenol (Typus C), während bei den beiden anderen Systemen (dem Typus A entsprechend) nicht nur das „Gebiet der konstanten K. G.", sondern der ganze S. B. bei allen Unterkühlungsgraden außerhalb des eutektischen Punktes liegt (siehe weiter unten).

In folgendem werden die Ergebnisse der Untersuchungen an Dreistoffsystemen mitgeteilt. Die Lage des Bereiches der ternären quasi-eutektischen Synkristallisation ist von dem Verhalten der entsprechenden Zweistoffsysteme abhängig. Die binären quasi-eutektischen Synkristallisationsbereiche (bin. S. B.) stellen im Dreistoffsystem gebirgsartige Räume dar, deren Basisflächen abhängig sind von dem Unterkühlungsgrad und deren Kämme mit den Kurven der binären eutektischen Kristallisation zusammenfallen. Der Bereich, in dem sich diese drei bin. S. B. überschneiden, entspricht dem ternären quasi-eutektischen Kristallisationsbereich (tern. S. B.)

Zur Erleichterung der räumlichen Vorstellung der Synkristallisationsgebiete ist es von Vorteil, sich die Verhältnisse an Modellen aus irgend einem plastischen Material vor Augen zu führen.

Zur Untersuchung kamen die beiden Dreistoffsysteme: Azobenzol: : Acenaphthen: Benzil und 2,4-Dinitrophenol : Acetanilid : Benzil. Die Lage der eutektischen Punkte, sowohl im Zweistoff- als auch im Dreistoffsystem, läßt sich in vorteilhafter Weise mittels der Kontaktmethode[6, 7, 8] ermitteln. Bei binären Systemen werden Kontaktpräparate der Komponenten

---

[4] *G. Tammann* und *A. Botschwar*, Z. anorg. Chem. **157**, 27 (1926).
[5] *G. Tammann*, Z. physik. Chem. **81**, 171 (1912).
[6] *A. Kofler*, Z. physik. Chem. (A) **187**, 363 (1941).
[7] *A. Kofler*, Naturwiss. **31**, 553 (1943).
[8] *L. Kofler*, Mikromethoden zur Kennzeichnung organischer Substanzen, Z. Ver. Dtsch. Chem. Beih. 46 (1942). *A. Kofler*, Mikro-Methoden zur Kennzeichnung organischer Stoffe und Stoffgemische, Innsbruck 1947.

mit einer Mischung der als eutektisch betrachteten Konzentration hergestellt und aus dem Verhalten während des Erwärmens erkannt, ob die betreffende Mischung wirklich der eutektischen Zusammensetzung entspricht, oder ob sie vom eutektischen Punkt abweicht.

In ternären Systemen werden Kontaktpräparate einer Komponente mit entsprechenden Zweistoffgemischen der beiden anderen Komponenten dazu verwendet, um die Lage des jeweiligen Schnittes im Konzentrationsdreieck festzustellen[9]. Nur in den Schnitten, die durch den ternären Punkt gehen, fällt das ternäre Eutektikum in der Mischzone mit dem binären zusammen; in anderen Schnitten wird ein Temperaturintervall zwischen dem Schmelzen des ternären Eutektikums und dem vollständigen Durchschmelzen eines Streifens im Kontaktpräparat verzeichnet. Wenn auf diese Weise die von zwei Reinsubstanzen zu den entsprechenden Mischungen der beiden anderen Komponenten liegenden Schnitte, die das ternäre Eutektikum enthalten, festgestellt sind, ergibt sich aus ihrem Schnittpunkt der ternäre eutektische Punkt. Zur Kontrolle wird auch der von der dritten Reinkomponente ausgehende Schnitt durch den ternären Punkt gesucht und ferner auch Kristallisate der in Frage kommenden Konzentration mikroskopisch am Heiztisch untersucht. Soll das Gemisch dem ternären Eutektikum entsprechen, so darf keiner der drei Stoffe bei Beginn des eutektischen Schmelzens vollständig verschwinden, sondern es müssen alle drei Komponenten nebeneinander zu erkennen sein und sich gleichartig verhalten. Vollständiges Durchschmelzen wird dabei allerdings erst einige Grade oberhalb der eutektischen Temperatur erreicht, da die Korngröße auch bei rascher Kristallisation noch immer viel zu grob ausfällt, um ein scharfes Schmelzen bei der ternären eutektischen Temperatur zu gewährleisten. Wenn man aber nach Schmelzbeginn durch Hin- und Herbewegen des Deckglases für ständige Durchmischung sorgt, schmilzt ein eutektisches Gemisch auch bei der eutektischen Temperatur durch.

Azobenzol : Acenaphthen : Benzil.

Die Koordinaten der eutektischen Punkte der binären Mischungen sind:

Azobenzol : Acenaphthen 47^0 und 34% Acenaphthen[2];
Azobenzol : Benzil 52^0 und 38% Benzil;
Acenaphthen : Benzil 63^0 und 57% Benzil.

Wie bereits oben erwähnt, weicht unsere Angabe für das Eutektikum bei Azobenzol : Benzil mit 38% Benzil von der Angabe von *Tammann* und *Botschwar* mit 45% beträchtlich ab. Die binären quasi-eutektischen Synkristallisationsfelder sind aus Abb. 1 ersichtlich. Bei geringerer Unterkühlung um etwa 10^0 liegt in zwei Fällen der bin. S. B. außerhalb der eutektischen Konzentration; bei Unterkühlung auf Raumtemperatur bleibt nur im System Azobenzol : Benzil der bin. S. B. außerhalb der eutektischen Zusammensetzung.

[9] *A. Kofler*, Z. Elektrochemie **51**, 38 (1945).

Der ternäre Punkt liegt bei 39° und 28% Benzil, 46% Azobenzol, 26% Acenaphthen. Der Bereich der tern. S. bei Raumtemperatur ist aus Abb. 1 ersichtlich. Seine Lage außerhalb des ternären Punktes ist durch die bei Unterkühlung rasch steigende K. G. des Azobenzols bedingt.

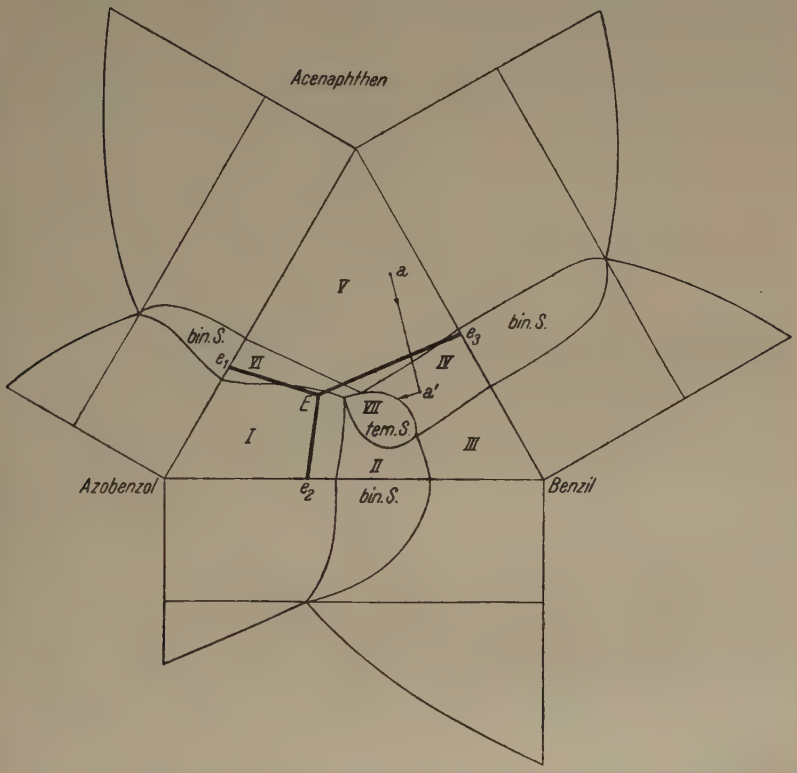


Abb. 1. Dreistoffsystem Azobenzol : Acenaphthen : Benzil. Bereich der bin. und tern. Synkristallisation bei Unterkühlung auf 20°.

Das Konzentrationsdreieck wird durch die verschiedenen Kristallisationsbereiche in 7 Teile zerlegt, die sich durch verschiedene Zahl der Kristallisationsakte unterscheiden. In den Räumen I, III und IV besitzt bei allen Graden der Unterkühlung die jeweilig angrenzende Komponente die höchste K. G., so daß sie bei Impfung mit dem ternären Gemisch vorauseilt. Impft man z. B. ein Gemisch der Zusammensetzung a des Bereiches V der Abb. 1 bei Unterkühlung auf 20° mit dem ternären Gemisch, so kristallisiert primär Acenaphthen aus. Die Zusammensetzung der Restschmelze verschiebt sich dabei in der Richtung des Pfeiles in das Gebiet IV gegen a'. Bei Gegenwart der zweiten Komponente bildet sich nun als zweite Folge ein binäres Synkristallisat von Acenaphthen und Benzil,

durch dessen Ausscheidung die Restschmelze entsprechend dem nach links gehenden Pfeil gegen das Gebiet VII, dem tern. S. B. geändert wird. Nunmehr entsteht als dritter Kristallisationsakt ein ternäres Synkristallisat. Impft man hingegen Gemische der Bereiche II, IV und VI mit dem ternären Gemisch, so entsteht in jedem der drei Bereiche sofort ein Synkristallisat der entsprechenden zwei Komponenten, dem nach Anreicherung der dritten Komponente bis zur entsprechenden Konzentration als sekundärer Vorgang die ternäre Synkristallisation folgt. Im Bereich VII kommt es nur zu einem einzigen Kristallisationsvorgang, der ternären quasi-eutektischen Synkristallisation.

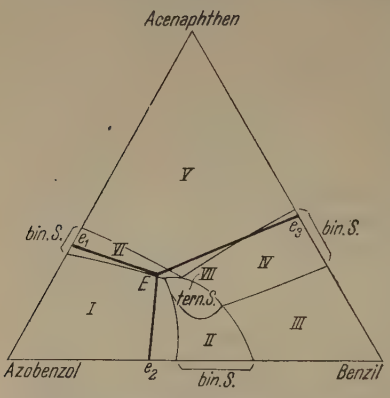


Abb. 2. Dreistoffsystem Azobenzol : Acenaphthen : Benzil. Bereich der bin. und tern. Synkristallisation bei Unterkühlung auf 50°.

Abb. 2 stellt die Verhältnisse der bin. S. B. und des tern. S. B. bei geringerer Unterkühlung (auf 50°) dar. Bei weiterer Annäherung an die eutektische Temperatur, d. i. bei geringerer Unterkühlung, wird natürlicherweise der tern. S. B. immer kleiner, um sich bei der eutektischen Temperatur auf einen Punkt zu reduzieren. Der tern. S. B. besitzt in dem vorliegenden Dreistoffsystem etwa die Form eines Hornes, das ungefähr bei Raumtemperatur gerade wird und seinen größten Querschnitt (Bereich der konst. K. G. nach *Tammann*) erreicht.

Die Grenzen der Synkristallisationsbereiche lassen sich nicht nach allen Seiten mit gleicher Schärfe ermitteln, was auch schon bei der Untersuchung binärer Systeme[2] betont wurde. In dem vorliegenden Dreistoffsystem gelingt die Bestimmung in den an Azobenzol angrenzenden Konzentrationsgebieten am besten, da hier der räumliche bin. S. B. steil abfällt, bzw. ein z. T. überhängendes „Gebirge" darstellt. Bei der Untersuchung der Konzentrationsgebiete II, IV und VI ist besondere Aufmerksamkeit deshalb notwendig, weil die Entscheidung, ob die ablaufende Synkristallisation nur 2 Komponenten erfaßt, also binär ist, oder ob alle drei Komponenten beteiligt sind, manchmal Schwierigkeiten bereiten kann.

Acetanilid : 2,4-Dinitrophenol : Benzil.

Eutektika der binären Mischungen (Abb. 3, 4, 5):
2,4-Dinitrophenol : Acetanilid 79° und 47% Acetanilid;
Acetanilid : Benzil 77° und 68% Benzil;
2,4-Dinitrophenol : Benzil 69° und 63% Benzil.

Im letzten System wurde wiederum eine größere Abweichung unserer Ergebnisse mit den Angaben von *Tammann* und *Botschwar*[4] gefunden; die eutektische Konzentration liegt nämlich nicht bei 50, sondern bei 63% Benzil.

Als Koordinaten des ternären Punktes wurden 60° und 45% Benzil, 33% Dinitrophenol, 22% Acetanilid gefunden. Diese Werte weichen ebenfalls beträchtlich von den Angaben der oben genannten Autoren ab, die als Konzentration des ternären Punktes 25% Benzil, 45% Dinitrophenol und 30% Acetanilid angeben. In Abb. 6 stellen die stark ausgezogenen

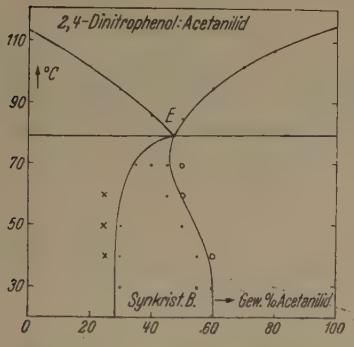


Abb. 3. 2,4-Dinitrophenol : Acetanilid.
Quasi-eutekt. Synkristallisationsbereich.

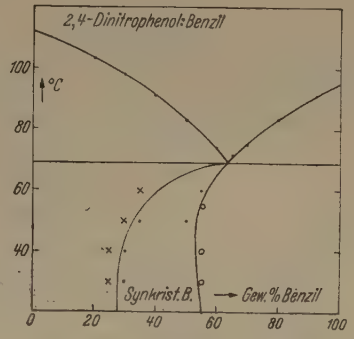


Abb. 4. 2,4-Dinitrophenol : Benzil.
Quasi-eutekt. Synkristallisationsbereich.

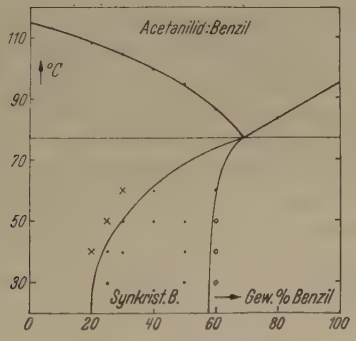


Abb. 5. Acetanilid : Benzil.
Quasi-eutekt. Synkristallisationsbereich.

Linien die Projektionen der binären eutektischen Kurven dar; die dünner ausgezogenen Kurven begrenzen die oben beschriebenen 7 Teilgebiete des Konzentrationsdreiecks bei Unterkühlung auf 20°, die gestrichelten Linien bei Unterkühlung auf 50°. Unser Befund zeigt ein besonders starkes Abweichen des tern. S. B. bei Unterkühlung auf Raumtemperatur von der Projektion des ternären Punktes; auch bei 50° erreicht der ternäre S. B. noch nicht die ternäre Konzentration, was auf das starke Herausfallen zweier bin. S. B. (Acetanilid : Benzil und Dinitrophenol : Benzil)

zurückzuführen ist. Die Lage des von uns bei 20° gefundenen tern. S. B. stimmt (außer einer Verbreiterung) mit dem von *Tammann* und *Botschwar*[4] gefundenen Bereich der konstanten K. G. überein. Während aber der ternäre Punkt obiger Autoren (× der Abb. 6) innerhalb dieses

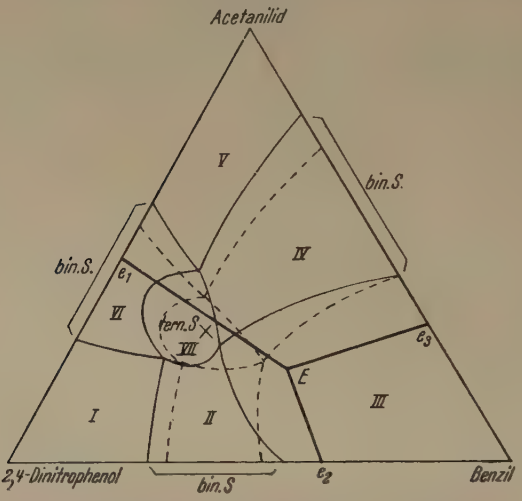


Abb. 6. Dreistoffsystem 2,4-Dinitrophenol : Acetanilid : Benzil. Bereich der bin. und tern. Synkristallisation bei 20° (———); bei 50° (– – –). × Tern. Eutekt. nach *Tammann* nud *Botschwar*.

Gebietes verlegt wird, befindet er sich in Wirklichkeit ziemlich weit außerhalb desselben.

Die Erniedrigung der K. G. der ternären Mischungen ist in diesem System besonders stark hervortretend, was bereits von *Tammann* und *Botschwar*[4] betont wurde.

Zur isomorphen Vertretbarkeit von H, OH, Cl: s-Trinitrobenzol, Pikrinsäure, Pikrylchlorid*.

Von **A. Kofler** und **M. Brandstätter** (Innsbruck).

Mit 3 Abbildungen.

(Eingelangt am 17. Mai 1946. Vorgelegt in der Sitzung am 29. Mai 1947.)

Von den Zweistoffsystemen zwischen s-Trinitrobenzol, Pikrinsäure, Pikrylchlorid finden sich im Schrifttum nur Angaben über Pikrinsäure : : Pikrylchlorid von *N. Jeffremow*[1] und *H. Tittus*[2], nach denen dieses System dem Typus V *Roozeboom*[3] zuzurechnen ist. Außer der Neuaufnahme der Systeme s-Trinitrobenzol : Pikrinsäure und s-Trinitrobenzol : Pikrylchlorid konnten unsere Untersuchungen auf Grund der Berücksichtigung der Polymorphieverhältnisse auch das bereits bekannte System Pikrinsäure : : Pikrylchlorid[1, 2] berichtigen und vervollständigen.

Alle drei Stoffe sind *polymorph*. Bei Pikrinsäure lassen sich drei, bei den beiden anderen Stoffen je fünf Modifikationen feststellen.

Die 5 Modifikationen des *s-Trinitrobenzols* haben folgende Schmelzpunkte: I 123,5°, II 110°, III 109°, IV 106°, V 88°.

s-Trinitrobenzol war im Schrifttum als monotrop dimorph[4] bekannt. In einer früheren Mitteilung[5] wurde über drei Modifikationen (123,5°, 110°, 106°) berichtet, von denen die beiden letzteren sich gegeneinander enantiotrop verhalten mit einem Umwandlungspunkt von 85°. Bei den jetzigen Untersuchungen wurden bei Trinitrobenzol zwei weitere Modifikationen aufgefunden mit den Schmelzpunkten 109° und 88°.

Die Keimbildung der instabilen Formen ist bei verschiedenen Präparaten nicht gleichartig. Während eines der verwendeten Präparate bei rascher spontaner Kristallisation (Auflegen eines geschmolzenen Präparates auf einen Metallblock) stets die

---

* Diese Arbeit wurde im Jänner 1944 bei der „Z. phys. Chem." eingereicht und konnte dort aus kriegsbedingten Gründen nicht erscheinen.

[1] *N. H. Jeffremow*, I. Russ. Ges. (chem.) **50**, 441. Zitiert nach Chem. Zbl. **1923 III**, 379.

[2] *H. Tittus*, Dissertation Würzburg 1927.

[3] *E. Roozeboom*, Z. physik. Chem. (A) **30**, 1385 (1894).

[4] *K. Schaum, K. Schaeling* und *F. Klausing*, Liebigs Ann. Chem. **111**, 193 (1916).

[5] *A. Kofler*, Z. physik. Chem. (A) **188**, 201, (1941).

Form 106° ausbildete, entstand bei einem anderen primär immer die Form 109°. Modifikation V (88°) wurde zum ersten Male in einem Kontaktpräparat mit Pikrylchlorid gefunden, ohne daß eine Impfbeziehung zwischen einer der Pikrylchloridformen zu dieser Modifikation festzustellen ist. Die Wirkung beruht offenbar in der nicht näher erklärbaren Unterdrückung der Keimbildung der sonst spontan auftretenden instabilen Formen. Modifikation V bildet derbe, gerade abgeschnittene Stengel mit schiefer Auslöschung und zeigt wenig Neigung, eine andere Form zu induzieren, weshalb man ihren Schmelzpunkt, wenn sie einmal entstanden ist, in der Regel leicht bestimmen kann. Von Modifikation III (109°) wird sie bei Raumtemperatur bei fortschreitender Umwandlungsfront unter Bildung eines strauchartigen Sekundärgefüges umgewandelt, während IV (106°) in III (109°) diffus übergeht, d. i. von zahlreichen neuen Keimen aus, so daß in diesem Fall sekundär eine kleinfleckige Struktur entsteht. Besonders bemerkenswert ist die Umwandlung von III (109°) in II (110°). Sie erfolgt besonders bei höheren Temperaturen so rasch und unter kaum erkennbarer Änderung des kristalloptischen Verhaltens, daß der Vorgang bei den früheren Untersuchungen[5] nur als Umlagerung und nicht als Phasenwechsel gedeutet wurde. Erst bei der Untersuchung von s-Trinitrobenzol im System mit Pikrylchlorid konnte infolge der durch die Beimengung bewirkten verzögerten Umwandlung erkannt werden, daß es sich bei den beobachteten Vorgängen um zwei differenzierbare Kristallphasen handelt. Die strukturelle Verwandtschaft der beiden Formen ist nicht nur aus der keiminduzierenden Wirkung, sondern auch aus der Art des bei der Umwandlung entstehenden Sekundärgefüges, das aus Lamellensystemen besteht, zu erschließen.

Pikrinsäure besitzt drei Modifikationen mit den Schmelzpunkten: I 122°, II 105°, III 75°.

Die instabilen Formen sind sehr unbeständig und kommen spontan kaum zur Ausbildung. Modifikation III wurde bei den früheren Untersuchungen[5] durch isomorphes Fortwachsen der stabilen Modifikation des s-Trinitrobenzols im Kontaktpräparat[6, 7] mit Pikrinsäureschmelze gefunden. Modifikation II konnte *Brandstätter*[8] im Kontaktpräparat mit Styphninsäure erhalten.

Bei *2, 4, 6-Trinitrochlorbenzol* (Pikrylchlorid) konnten wir fünf Modifikationen feststellen[9]: I 81°, II 61°, III 60°, IV 59°, V 58°.

Die nach dem *Grimm*schen Verschiebungssatz[10] unter den drei genannten Stoffen wahrscheinliche kristallchemische Verwandtschaft wurde von früheren Untersuchern[11] der Kristallstrukturen nicht erkannt, und zwar stellten *E. Hertel* und *G. F. Römer*[11] bei der röntgenographischen Untersuchung der Kristallstrukturen des Trinitrobenzols fest, daß dieses mit den Gitterstrukturen der Substituenten Cl, Br, J, OH usw. *nicht die mindeste Analogie zeige.* Bei unseren mikroskopischen Untersuchungen konnten wir die vorhandenen Verwandtschaftsverhältnisse aufklären; die drei Stoffe verhalten sich *isodimorph.* Im System s-Trinitrobenzol (B) : Pikrinsäure (P)

---

[6] Z. physik. Chem. (A) **187**, 363 (1941); Z. Elektrochemie **47**, 810 (1941), Naturwiss. **31**, 553 (1943).

[7] *L. Kofler,* Mikromethoden zur Kennzeichnung organischer Substanzen, Z. Ver. Dtsch. Chem. Beih. 46 (1942). – *A. Kofler,* Mikromethoden zur Kennzeichnung organischer Stoffe und Stoffgemische, Innsbruck 1947.

[8] *M. Brandstätter,* Mikrochemie **33**, 25 (1947).

[9] *A. Kofler* und *M. Brandstätter,* Z. physik. Chem. **192**, 60 (1943).

[10] *H. G. Grimm,* Z. Elektrochemie **31**, 474 (1925).

[11] *E. Hertel* und *G. Römer,* Z. physik. Chem. (B) **22**, 280 (1933).

bildet P I (122°) eine lückenlose Mischkristallreihe mit B III (109°), d. h. die Kristallstruktur der stabilen Trinitrobenzolmodifikation ist in der instabilen Form III der Pikrinsäure vertreten (B I = P III); in dem System Pikrylchlorid (Cl): P bzw. Cl: B läßt sich bei Raumtemperatur eine Mischkristallreihe vom P-Typus bis zu einem Gehalt von 70% Pikrylchlorid realisieren; im System Cl : B nimmt diese Mischkristallreihe B III, die, wie oben, erwähnt dem Strukturtypus von P I entspricht, zwischen 30 und 68% Trinitrobenzolgehalt als neue Kristallart, d. i. stabilisierte Zwischenphase[12], am Schmelzdiagramm teil.

Die im System *Pikrinsäure: s-Trinitrobenzol* (Abb. 1) von der stabilen Pikrinsäure zu der Modifikation III des Trinitrobenzols gehende Mischkristallreihe (P I = B III) ist bis 80% B-Gehalt absolut stabil und wird hier von der zweiten vollständigen, von dem stabilen B zur instabilen

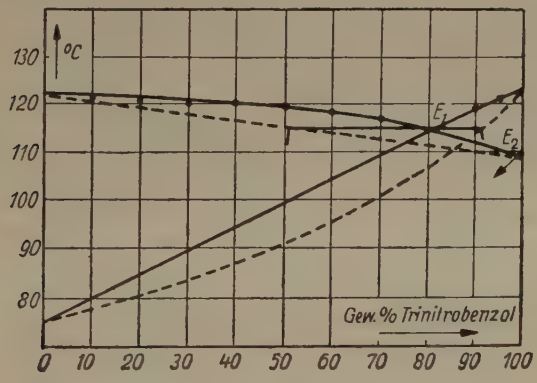


Abb. 1. Pikrinsäure: s-Trinitrobenzol. Gekreuzte Isodimorphie.

Modifikation der Pikrinsäure gehenden Reihe (B I = P III) in einem Eutektikum von 115° (E_1) geschnitten (Abb. 1). Die erstgenannte Reihe P I = B III wird aber knapp vor ihrem Ende nochmals von einem Kurvenast geschnitten, der von B II (110°) ausgeht und mit der Mischkristallreihe P I = B III ein Eutektikum bei 109,5° und 99% B-Gehalt liefert (E_2).

Im Kontaktpräparat einer 98%igen Mischung mit reinem Trinitrobenzol erscheint das nur um $^1/_2{}^0$ niedriger liegende Eutektikum infolge der außerordentlich großen Ähnlichkeit der beiden Formen 110° und 109°, wodurch auch nach erfolgter Umwandlung der Form III (109°) in II (110°) ein scheinbar einheitliches Kristallisat entsteht, wie das Minimum in einer durchgehenden Mischkristallreihe. Daß es sich aber bei der Form 110° um eine von der Form 109° verschiedene Phase handelt, wurde zuerst in dem System von B mit Pikrylchlorid erkannt, wo der der Form 110° angehörende

[12] *A. Kofler*, Z. Elektrochemie **50**, 104 (1944).

kleine Kurvenast mit der entsprechenden Teilkurve einen Umwandlungspunkt liefert, bei dem der Phasenwechsel leicht beobachtet werden kann.

Gew.%: 0, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 100,
Schmp.: 122, 121, 121, 120, 120, 119, 118,5, 116,5, 115, 119, 121, 123,5

Bemerkenswert ist die Beeinflussung der Keimbildung durch geringen Gehalt (1 – 2%) an Pikrinsäure: es zeigt sich nämlich an Schmelzen desjenigen Präparates, das, wie eingangs erwähnt wurde, bei spontaner Kristallisation stets B III ausbildete, bei 1 – 2%iger Beimengung von Pikrinsäure (oder auch Pikrylchlorid) nunmehr spontan immer die Form IV (106°).

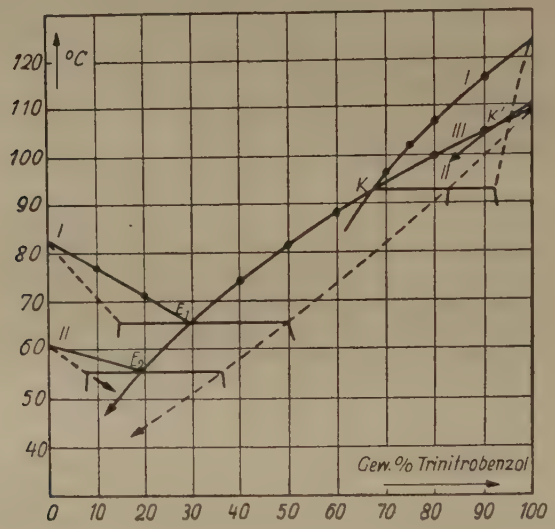


Abb. 2. Pikrylchlorid : s-Trinitrobenzol. Typus V mit stabilisierter Zwischenphase.

Im System *Pikrylchlorid : s-Trinitrobenzol* steht als Hauptmischkristallreihe, die über ein großes Mischungsintervall des Diagramms vertreten ist, wenn auch in geringerem Maße als im System s-Trinitrobenzol: Pikrinsäure, wiederum der Gittertyp der stabilen Pikrinsäure (= B III) im Vordergrund. Sie ist bis über 70% Cl-Gehalt realisierbar und zwischen 29 bis 68% B-Gehalt als stabilisierte Zwischenphase[12] die beständigste Kristallart. Der von B II (110°) absteigende kleine Ast bildet mit B III einen Umwandlungspunkt bei 94% B und 107°. Außer der unvollständigen B I-Reihe und Cl I-Reihe ist noch die ebenfalls unvollständige Cl II-Reihe bemerkenswert, da sie Keimbildner für die B III-Reihe ist. Die Folge davon ist, daß bei spontaner Kristallisation von Mischungen bei Raumtemperatur in Bereichen unter 40% B-Gehalt zweiphasige Kristallisate entstehen, die außer B II nicht Cl I, sondern Cl II enthalten und daher

schon bei $E_2 = 56^0$ zu schmelzen beginnen bzw. sich in Cl I umwandeln (Abb. 2).

Gew.%.	0,	10,	20,	30,	40,	50,	60,	70,	75,	80,	90,	100.
Schmp.	83,	78,	72,	66,	74,	82,	84,	97,	(98) 102,	(100) 107,	(105) 116,	123,5

In beiden beschriebenen Systemen ist besonders die Änderung der relativen Stabilitätsverhältnisse von Mod. II des Trinitrobenzols durch geringe Beimengungen hervorzuheben. Im System Pikrinsäure : Trinitrobenzol tritt über 10% Beimengungen von P kaum mehr spontan die Form II, sondern Form III (die dem stabilen Gittertyp von P korrespondierend[13] ist) auf; im System mit Pikrylchlorid liegt dieser Punkt bei 6% Pikrylchloridgehalt. In beiden Fällen läßt sich die bereits bekannte Tatsache, daß

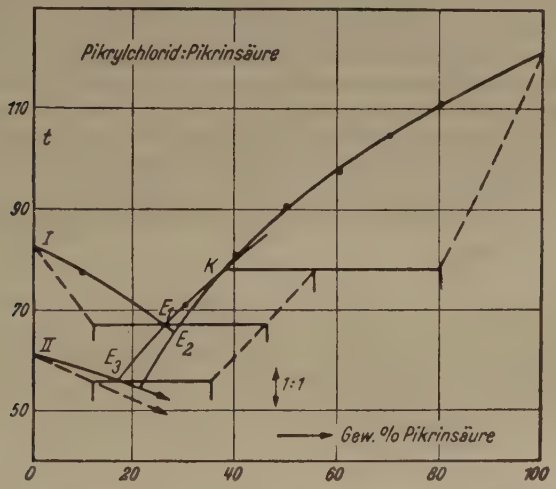


Abb. 3. Pikrylchlorid : Pikrinsäure. Typus V mit stabilisierter Zwischenphase.

die Stabilitätsverhältnisse mancher Modifikationen schon durch geringe Beimengungen geändert werden, direkt aus dem Verhalten im Schmelzdiagramm erklären.

Im System *Pikrylchlorid : Pikrinsäure* tritt außer der P I-Reihe (der auch in diesem System wie in den beiden oben beschriebenen die größte Bedeutung zukommt, da sie ab 37% P-Gehalt die Schmelzkurve liefert) in untergeordnetem Maße die Cl II-Reihe hervor. Sie läßt sich bis etwa 30% P-Gehalt verfolgen; bei höherer P-Konzentration bildet sie *Synkristallisate*[14] mit der P I-Reihe, wenn die Kristallisation unter 50^0 er-

[13] *P. Groth*, Elemente der physikalischen und chemischen Kristallographie, München-Berlin, **1921**, S. 317.
[14] *A. Kofler*, Ber. dtsch. chem. Ges. **76**, 391 (1943); **77**, 110 (1943).

folgt. In diesem System tritt wieder eine stabilisierte Zwischenphase auf, und zwar zwischen dem Eutektikum E_1 und dem Übergangspunkt K, d. i. zwischen 26 – 37% P-Gehalt, die sich aber nicht bis zu einer der reinen Komponenten verfolgen läßt. Möglicherweise hängt sie mit einer äquimolekularen Molekülverbindung zusammen. Die Zwischenphase bildet mit Cl II ein Eutektikum bei 56^0 (Abb. 3).

Gew.%: 0, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100.
Schmp.: 83, 78, 72, 72, 82, 91, 98, 105, 112, 117, 122.

Auch hier zeigt sich wieder deutlich die Impfbeziehung zwischen der P I- und der Cl II-Reihe, die im Mischungsbereich von etwa 20 bis 80% P-Gehalt bei Kristallisation im unterkühlten Zustand zur Ausbildung von Synkristallisaten[14] führt, die von einphasigen Kristallisaten nicht zu unterscheiden sind. Beim Erwärmen tritt in entsprechenden Mischungsbereichen der Schmelzbeginn bei 56^0 entsprechend dem Eutektikum E_3 der Abb. 3 ein unter langsamer Ausscheidung der stab. Zwischenphase. Es ist besonders hervorzuheben, daß die spontane K. G. von Cl I in Mischungen über 20% P-Gehalt stark zurücktritt, und zwar nicht nur im mikroskopischen Präparat, sondern auch bei Versuchen mit Makromethoden. Es entstehen hier wie bei mikroskopischer Arbeitsweise Synkristallisate von P I und Cl II. Dies ist der Grund, warum frühere Untersucher[1, 2] als Eutektikum nicht 67^0, sondern Werte unter 60^0 angeben, die dem instabilen Eutektikum E_3 der Abb. 3 entsprechen.

Über die partielle Acylierung der Aminogruppe in phenolischen Phenylalkanonaminen und Phenylalkanolaminen und weitere Umwandlungen solcher N-Acyl-Verbindungen.

(4. Mitteilung über Studien auf dem Gebiete der Phenylalkanolamine[1].)

Von **H. Bretschneider.**

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität Innsbruck[2].

(Eingelangt am 11. Mai 1946. Vorgelegt in der Sitzung am 27. Juni 1946.)

Aus verschiedenen Gründen suchten wir nach einer Methode, die es gestattet, in phenolischen Phenylalkanonaminen bzw. Phenylalkanolaminen nur die *Aminogruppe* zu acylieren. Solche Derivate sind unseres Wissens bisher nicht beschrieben worden.

Es wurde nun an Hand mehrerer Beispiele gefunden, daß sich für unsere Zwecke das *Schotten-Baumann*sche Acylierungsverfahren mit Acylchlorid und Lauge unter gewissen Vorsichtsmaßregeln sehr gut eignet. Später erst zeigte sich, daß sich bei der Einwirkung von Essigsäureanhydrid in Eisessig auf die Base des Methylamino-methyl-3-oxy-phenyl-carbinols gleichfalls das nur am Stickstoff acetylierte Produkt bildet; die allgemeinere Anwendbarkeit dieser Reaktion wurde aber noch nicht bewiesen und deswegen sei sie im Zusammenhang mit anderen Reaktionen dieser Base in einer späteren Mitteilung besprochen.

N-Acylderivate von Oxyphenyl-alkanonaminen.

Zur Ausführung der N-Acylierung nach *Schotten-Baumann* werden die in der ca. äquivalenten Menge eisgekühlten Alkalis gelösten phenolischen Aminoketone (in gleicher Weise auch die weiter unten zu besprechenden

---

[1] 1. bis 3. Mitt. Mh. Chem. **76**, 355, 368 (1947), **77**, 385 (1947).

[2] Diese Arbeit wurde in einem Laboratorium der wissenschaftlichen Abteilung der Firma C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim a. Rh., in den Jahren 1941 bis 1944 ausgeführt. Es sei auch an dieser Stelle der Direktion der Firma für die Genehmigung zur Veröffentlichung gedankt.

Aminoalkohole) mit etwas mehr als einem Äquivalent Säurechlorid und Alkali in Anteilen acyliert. Das Säurechlorid wird in einem leicht flüchtigen, spezifisch schwereren (als Wasser) Lösungsmittel gelöst und durch das Reaktionsgemisch ein Stickstoff- oder Wasserstoffstrom geleitet. Dadurch wird die Oxydation der empfindlichen Aminophenole vermieden und das leicht flüchtige Lösungsmittel des Säurechlorids allmählich vertrieben, so daß dieses nach und nach zur Wirkung kommt. Nach erfolgtem Umsatz werden die N-Acylderivate auf Grund ihrer Löslichkeit in Alkali bzw. Unlöslichkeit in Säure oder auf Grund ihrer leichten Wasserlöslichkeit isoliert. Es wurden auf diesem Wege, ausgehend vom Methylamino-3,4-dioxy-acetophenon (Adrenalon = I) folgende N-Acylderivate in kristallisierter Form in guter Ausbeute erhalten:

(II a) N-Acetyl-methylamino-3,4-dioxy-acetophenon
(II b) N-Carbobenzoxy- „ „ „ „
(II c) N-Benzoyl- „ „ „ „
(II d) N-Chloracetyl- „ „ „ „

Ausgehend vom Methylamino-4-oxy-acetophenon (p-Sympaton = X) wurde das N-Carbobenzoxy-Derivat (XI) hergestellt. Die Konstitution aller Verbindungen wurde durch die Elementaranalyse, der Sitz der Acylgruppe am Stickstoff durch den Gang ihrer Darstellung und die qualitativen Reaktionen bewiesen; denn die Verbindungen sind unlöslich in Säure, hingegen leicht löslich in Lauge und geben mit Eisenchlorid die charakteristische Farbreaktion phenolischer Verbindungen.

N-Acylderivate von Oxyphenyl-alkanolaminen.

a) *N-Acetyl-adrenalin* (IV) *aus Adrenalin* (III): Die partielle Acetylierung am Stickstoff des noch um die reaktionsfähige Hydroxylgruppe der Seitenkette reicheren Adrenalins (III) nach dem obigen Verfahren machte einige Schwierigkeiten. Diese sind aber anscheinend weniger in Nebenreaktionen oder der Empfindlichkeit des Ausgangsmaterials, als in der überraschend großen Wasserlöslichkeit des Endproduktes gelegen, welches hingegen in mit Wasser nicht mischbaren Extraktionsmitteln recht schwer löslich ist. Während Adrenalinbase bekanntlich in Wasser und hydroxylhaltigen Lösungsmitteln praktisch unlöslich ist, löst sich das N-Acetyladrenalin in Wasser sehr leicht auf. Wie Adrenalin selbst ist auch das N-Acetylderivat im Hochvakuum nicht destillierbar, sondern zersetzt sich vor Eintritt der Destillation. Die Elementaranalyse der Verbindung lieferte die der Formel entsprechenden Werte. Die Stellung des Acetylrestes am Stickstoff wird durch die Brenzcatechinreaktion (mit Eisenchlorid Grünfärbung) und durch die Tatsache bewiesen, daß es durch katalytische Reduktion (s. unter b) des obenerwähnten N-Acetyl-adrenalons (II a) gelingt, zu einer identischen Verbindung zu gelangen (Mischprobe).

Es sei erwähnt, daß im Vergleich zum höchst aktiven Adrenalin das nicht mehr basische N-Acetyl-adrenalin praktisch ohne Wirkung auf den Blutdruck ist *(v. Warsberg*[3]*)*. Ob die Inaktivierung des ***körpereigenen*** Adrenalins durch

[3] Unveröff. Vers.

N-Acetylierung erfolgt, ist noch nicht untersucht worden. *Peroral* verabreichtes Adrenalin wird, wie durch schöne Versuche *Richters*[4] bewiesen wurde, als inaktiver saurer Phenolschwefelsäureester im Harn ausgeschieden.

b) *N-Acetyl-adrenalin durch Reduktion von N-Acetyl-adrenalon* (II a). Die katalytische Reduktion des N-Acetyl-adrenalons erfolgte in wäßrig-methanolischer Lösung am Palladium-Kohle-Kontakt, wobei aber trotz Erwärmen des Reaktionsgefäßes die zur Reduktion der Carbonylgruppe nötige Menge Wasserstoff nur langsam aufgenommen wurde. Auch hier erfolgte die Kristallisation des N-Acetyl-adrenalins so langsam, daß inzwischen Autoxydationserscheinungen am Brenzcatechinteil der Molekel bemerkbar wurden. Wir sind daher geneigt, eine geringe Kristallisationstendenz der Verbindung anzunehmen. Das schließlich erhaltene Produkt erwies sich nach Eigenschaften, Schmelzpunkt und Mischprobe identisch mit der oben erwähnten Verbindung.

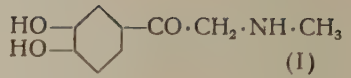
O-Acylderivate des N-Carbobenzoxy-adrenalons (II b) und deren reduktive Umwandlung in O-Acylderivate des Adrenalon-hydrochlorides bzw. Adrenalin-hydrochlorides.

a) *3,4-Diacetoxy-adrenalon-hydrochlorid* (VI a) *aus 3,4-Diacetoxy-N-carbobenzoxy-adrenalon* (V a). Die mit Essigsäureanhydrid und Pyridin vorgenommene O-Acylierung des N-Carbobenzoxy-adrenalons lieferte das 3,4-Diacetyl-Derivat nur als Harz, obwohl die völlige Elementaranalyse die absolute Reinheit des Produktes bewies. Das 3,4 Diacetoxy-N-carbobenzoxy-adrenalon kann nun je nach den Bedingungen der katalytischen Hydrierung entweder nur unter Abspaltung des Carbobenzoxy-Restes in Form von Toluol und CO_2 reduziert werden oder unter gleichzeitiger zusätzlicher Reduktion der Carbonylgruppe. Zur alleinigen Abspaltung des Carbobenzoxy-Restes genügt es, die in Eisessig gelöste Verbindung bei Zimmertemperatur an einem *Palladium-Mohr-Kontakt* mit Wasserstoff bis zum Ende der CO_2-Entwicklung zu schütteln. Aus dem Reaktionsprodukt kann durch Zugabe von salzsäuregesättigtem Essigester das 3,4-Diacetoxy-adrenalon-hydrochlorid (VI a) gefällt werden, welches schon in der 2. Mitt. beschrieben wurde. Die Identität beider Verbindungen wurde durch die Mischprobe bestätigt und die Konstitution durch Überführung des Esterhydrochlorides mit Kaliumacetat und Essigsäureanhydrid in das in der 1. Mitt. beschriebene 3, 4, N-Triacetyl-adrenalon erhärtet.

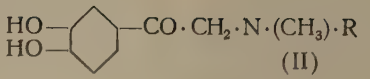
b) *3,4-Diacetoxy-adrenalin-hydrochlorid* (VII a) *aus 3,4-Diacetoxy-N-carbobenzoxy-adrenalon* (V a). Wird hingegen zur katalytischen Reduktion des 3,4-Diacetoxy-N-carbobenzoxy-adrenalons ein Palladium-Kohle-Katalysator benützt, so tritt schon bei Zimmertemperatur ein Wasserstoffverbrauch ein, welcher die Reduktion der Carbonylgruppe anzeigt, denn bei der Abhydrierung des Carbobenzoxy-Restes allein ist ja infolge der gleichzeitigen CO_2-Bildung kein Gasverbrauch festzustellen. Die Geschwindigkeit der Wasserstoffaufnahme sinkt aber, nachdem etwa die Hälfte der berechneten Menge aufgenommen wurde, stark ab und kommt erst nach dem Durchlüften und

[4] J. Physiol. **98**, 361 (1940).

Formel-Übersicht.

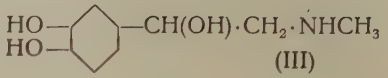


(I)

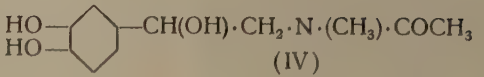


(II)

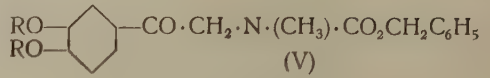
IIa $R = CO \cdot CH_3$
IIb $R = CO_2CH_2C_6H_5$
IIc $R = -CO \cdot C_6H_5$
IId $R = -CO \cdot CH_2Cl$



(III)

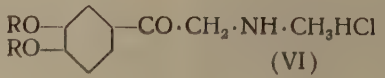


(IV)



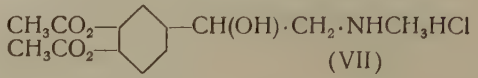
(V)

Va $R = CO \cdot CH_3$
Vb $R = CO \cdot C_6H_5$

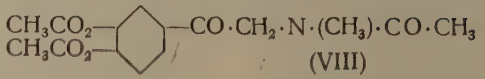


(VI)

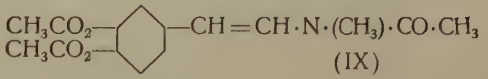
VIa $R = -CO \cdot CH_3$
VIb $R = -CO \cdot C_6H_5$



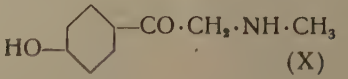
(VII)



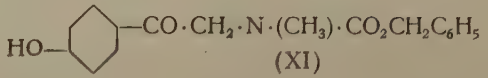
(VIII)



(IX)



(X)



(XI)

Durchströmen bei ruhendem Gefäß (Entfernung der Kohlensäure) und Anheizen wieder in Gang. Vielleicht ist der Katalysator durch das Toluol etwas inaktiviert worden. Aus dem Filtrat kann durch Zugabe von salzsäuregesättigtem Essigester das 3,4-Diacetoxy-adrenalin-hydrochlorid kristallisiert abgeschieden werden, welches schon in der 3. Mitt. durch direkte Reduktion des 3,4-Diacetyl-adrenalon-hydrochlorides erhalten worden war. Die Identität der beiden Esterhydrochloride verschiedener Herstellungsart wurde durch die Mischprobe, die Nicht-Identität mit dem Esterhydrochlorid des Adrenalons gleichfalls durch die Mischprobe bestätigt.

c) *3,4-Dibenzoxy-adrenalon-hydrochlorid* (VI b) *aus 3,4-Dibenzoxy-N-carbobenzoxy-adrenalon* (V b). Im Gegensatz zum Diacetylderivat des N-Carbobenzoxy-adrenalons konnte das Dibenzoat, dargestellt nach der *Einhorn*schen Methode (mit Benzoylchlorid in Pyridin), kristallisiert erhalten werden.

Die katalytische Ablösung des Carbobenzoxy-Restes vom Stickstoff gelang auch hier mit am Palladium-Mohr katalysierten Wasserstoff in Eisessiglösung und bei der Aufarbeitung wurde das kristallisierte Hydrochlorid des 3,4-Dibenzoxy-adrenalons (VI b) gewonnen. Dieses Salz zeichnet sich durch eine bemerkenswerte Schwerlöslichkeit im Wasser aus.

Experimenteller Teil.

N-Acylderivate von Oxyphenyl-alkanonaminen.

N-Acetyl-methylamino-3, 4-dioxy-acetophenon (II a). 10,9 g Adrenalonhydrochlorid wurden in 75 ccm 2n-Natronlauge (3 Äquivalente) unter Kühlen mit Eis, Durchströmen mit Wasserstoff und Turbinieren gelöst. Dann wurden unter weiterer Kühlung je 5 ccm einer Lösung von 4,5 ccm Acetylchlorid, die mit Chloroform auf 50 ccm verdünnt war, und je 2,5 ccm 2n-Natronlauge allmählich dazugegeben. Beide Lösungen waren in Eiswasser vorgekühlt, die Zugabe erfolgte alle 12 Min. und der Ansatz wurde nach dem Ende des Eintragens noch $^1/_2$ Stunde nachgerührt. Zur Aufarbeitung wurden unter Weiterrühren und Kühlen 50 ccm ca. 4n-Salzsäure einfließen gelassen und in die kongosaure Lösung, welche nun nicht mehr gekühlt wurde, 150 g feingepulvertes Ammonsulfat eingerührt, wobei zur Lösung der letzten Reste desselben gelinde erwärmt werden mußte. Die erst ölige, bald fest werdende Abscheidung wurde abfiltriert und mit wenig Eiswasser und gesättigter Salzlösung gewaschen. Aus dem nochmals mit Ammonsulfat versetzten Filtrat sind durch dreimaliges Ausschütteln mit heißem Essigester noch etwa 0,6 g des Reaktionsproduktes gewinnbar. Die getrocknete Hauptmenge und die durch Essigesterextraktion gewonnenen Anteile (12,1 g) wurden mit 50 ccm Aceton am Rückflußkühler umgelöst, wobei 8,7 g N-Acetyladrenalon vom Schmp. 174° erhalten wurden. Aus den Mutterlaugen der Essigesterextraktion können durch Fällung mit Ammoniak 0,5 g nicht in Reaktion getretene Adrenalonbase rückgewonnen werden. Mit Rücksicht auf diese Menge beträgt die Ausbeute bei der Acetylierung ca. 80%.

Bei einer Wiederholung des Versuches impfte man nach der Salzsäurezugabe und dem Ammonsulfatzusatz mit den eben gewonnenen Kristallen an und erzielte eine reinere und bessere Abscheidung, welche mit 20 ccm Eiswasser gewaschen wurde. Das noch feuchte und auf Lackmus schwach sauer reagierende Produkt wurde sofort aus 150 ccm Wasser unter Kohlezusatz im Kohlendioxydstrom umgelöst und das abgesogene Kristallisat mit 20 ccm Eiswasser gewaschen. Man erhielt 7,8 g vom Schmp. 181°.

Zur Analyse wurden 500 mg aus 4,5 ccm Wasser unter Filtration umgelöst und 350 mg vom Schmp. 181° erhalten.

$C_{11}H_{13}O_4N$ Ber. C 59,18, H 5,87, N 6,28,
Gef. C 59,15, H 5,80, N 6,36.

Die Verbindung ist leicht löslich in Methanol, Alkohol, weniger in Aceton, wenig löslich in heißem Essigester, noch weniger in heißem Benzol und Chloroform. Umkristallisiert aus heißem Wasser, worin sie leicht löslich ist, erscheint sie in Form spitzer Nädelchen. Sie ist in Lauge leicht löslich. Die kalte, wäßrige Lösung gibt mit Eisenchlorid eine starke Grünfärbung.

N-Carbobenzoxy-methylamino-3, 4-dioxy-acetophenon (II b). 12,5 g Adrenalon-hydrochlorid gelöst in 86,5 ccm 2n-Natronlauge (3 Äquivalente) wurden unter Rühren in Wasserstoffatmosphäre und Kühlung auf eine innere Temp. von 5—10° alle 10 Min. mit je 5 ccm 2n-Natronlauge und 5 ccm einer aus 8,5 ccm Benzylester-kohlensäure-chlorid[5]) und 21,5 ccm Chloroform bereiteten Lösung versetzt. Nach dem Eintragen wurde noch $^1/_2$ Stunde nachgerührt. Darauf wurde der Ansatz in die eisgekühlte Mischung von 231 ccm 1n-Salzsäure und 100 ccm Wasser eingetragen. Die fast weiße Fällung wurde abgesogen und mit Wasser gewaschen. Man erhält 15,8 g bei 80° und 15 mm getrocknetes N-Carbobenzoxyadrenalon (87% d. Th.).

Zur Analyse wurden 1,2 g aus etwa 10 ccm Methanol unter Zusatz von etwas Alkohol umgelöst. Man erhielt 800 mg vom Schmp. 185—188° (Metallblock). Aus der Mutterlauge kamen noch 290 mg vom gleichen Schmp.

$C_{17}H_{17}O_5N$ Ber. C 64,75, H 5,44, N 4,44,
Gef. C 64,78, H 5,34, N 4,33.

Die Verbindung ist leicht löslich in Alkohol, sehr wenig hingegen in Chloroform und Wasser. Aus Alkohol und Wasser erscheint sie in Form feiner und dünner Nadeln. In 1n-Natronlauge löst sie sich mit etwas gelber Farbe und ist daraus mit 1n-Schwefelsäure wieder kristallin fällbar. Die in Vergleich mit Adrenalonbase in Alkohol ausgeführte Eisenchloridreaktion zeigt bei der Carbobenzoxy-Verbindung eine im Ton gleiche, aber etwas schwächere Grünfärbung.

N-Benzoyl-methylamino-3, 4-dioxy-acetophenon (II c). 10,9 g Adrenalon-hydrochlorid wurden in 75 ccm eisgekühlter 2n-Natronlauge unter Rühren in einer Wasserstoffatmosphäre gelöst. Zu dieser Lösung gab man im Laufe von $2^3/_4$ Stunden in 10 Anteilen jeweils 5 ccm einer Benzoylchlorid-Chloroformlösung (bereitet aus 6,10 ccm Benzoylchlorid ad 50 ccm Chloroform) und andererseits 2,5 ccm einer 2n-Natronlauge. Darauf wurde der Ansatz mit Äther ausgezogen, um überschüssiges Benzoylchlorid und Chloroform zu entfernen, und die wäßrige Lösung in 50 ccm ca. 4n-Salzsäure unter Eiskühlung eingetragen. Man nahm die Abscheidung

[5] *Bergmann*, Ber. dtsch. chem. Ges. **65**, 1195 (1932).

mit reichlich warmem Essigester auf und wiederholte die Extraktion nach Sättigung der Mutterlauge mit Ammonsulfat. Die stets warm gehaltenen Essigesterlösungen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Aus dem stark eingeengten Extrakt kristallisierte spontan die N-Benzoylverbindung. Die mit eiskaltem Essigester gewaschene Kristallisation wog 9,49 g (Ausbeute 83% d. Th.) und zeigte einen Schmp. von 177°.

Zur Analyse wurden 500 mg in Aceton gelöst, die heiße Lösung filtriert und nach dem starken Einengen mit Essigester versetzt. Man erhält 420 mg vom Schmp. 180–182° an analysenreinem Produkt.

$C_{16}H_{15}O_4N$ Ber. C 67,35, H 5,30, N 4,91,
Gef. C 67,38, H 5,14, N 4,92.

N-Chloracetyl-methylamino-3, 4-dioxy-acetophenon (II d). 10,90 g Adrenalon-hydrochlorid wurden in 75 ccm 2n-Natronlauge unter Kühlung mit Eis gelöst und in die ständig von Wasserstoff durchströmte und turbinierte Lösung jeweils 5 ccm einer Auflösung von 4,2 ccm Chloracetylchlorid, verdünnt ad 50 ccm mit Chloroform, alle 10 Min. zugegeben, gefolgt von der Zugabe von 2,5 ccm 2n-Natronlauge. Nach der letzten Zugabe wurde noch $^1/_2$ Stunde weiter gerührt, worauf trotz der niederen Temperatur der Reaktionslösung von ca. 10° alles Chloroform verdampft war. Man trug nun das Gemisch in 50 ccm 4n-Salzsäure ein, wobei ebenfalls stark gekühlt wurde, weil dadurch die erhaltene Fällung des Rohproduktes sofort in pulverisierbarer und filtrierbarer Form anfällt. Aus der Mutterlauge kam beim Sättigen mit Salz noch eine weitere Abscheidung. Man erhält 8,0 g Rohprodukt, nach dem Waschen mit eiskaltem Essigester und Äther. (Ausbeute 62% d. Th.) 2,6 g des Rohproduktes wurden aus Aceton unter Filtration vom anorganischen Salz und weitgehendem Einengen auf Essigesterzusatz umkristallisiert, wobei 2,08 g vom Schmp. 168° erhalten wurden.

Zur Analyse wurde nochmals in gleicher Weise umgelöst, wobei 1,75 g vom Schmp. 169° erhalten wurden.

$C_{11}H_{12}O_4NCl$ Ber. C 51,27, H 4,70, N 5,44, Cl 13,76,
Gef. C 51,31, H 4,70, N 6,35, Cl 14,90.

N-Acylderivate von Oxyphenyl-alkanolaminen.

a) *N-Acetyl-adrenalin* (IV) *aus Adrenalin* (III). 5,49 g rac. Adrenalinbase wurden in 30 ccm eisgekühlter 2n-Natronlauge unter Durchströmen von Wasserstoff gelöst und unter Schütteln im Eiswasser mit jeweils 5 ccm einer Chloroformlösung von 3 ccm Acetylchlorid ad 30 ccm Chloroform versetzt, gefolgt von der Zugabe von 2,5 ccm 2n-Natronlauge. Nach 80 Min. war das Eintragen beendet. Man versetzte unter Kühlung mit 23 ccm ca. 4n-Salzsäure und gab zu der hellgelb gewordenen Lösung gepulvertes Ammonsulfat bis zum Auftreten einer Trübung. Nun zog man mit heißem Essigester im Scheidetrichter aus, wobei nach dem Abtrennen die wäßrige Schicht wiederum mit Ammonsulfat versetzt und mit warmem Essigester ausgeschüttelt wurde, welche Maßnahme man so lange wiederholte, bis die wäßrige Lösung mit dem Salz übersättigt war.

Die ständig warm gehaltenen Essigesterauszüge wurden über Natriumsulfat getrocknet und verdampft. Die vier Auszüge aus der auch noch am Schluß deutlich kongosauer reagierenden wäßrigen Lösung wurden zur Trockene verdampft und über Kalilauge und Kieselgel im Vakuumexsikkator getrocknet. Es hinterblieben 5,8 g eines amorphen, sehr hygroskopischen Produktes, welches leicht löslich in Wasser, Alkoholen und Aceton ist, wenig hingegen in Essigester, noch weniger in Chloroform oder Äther. Die Kristallisation dieses amorphen Produktes bereitet einige Schwierigkeiten. Impfkristalle konnten aus Aceton-Petroläther, Aceton-Chloroform oder Aceton-Essigester erhalten werden, wobei sich aber meist die Substanz zuerst ölig abschied und dann erst in kristalline Krusten überging. 5,0 g des amorphen Harzes wurden aus Aceton-Essigester umgelöst. Die zunächst ölige Fällung setzt über Nacht teilweise kristalline Krusten ab. Man digerierte mit warmem Aceton und ließ bei Zimmertemp. stehen. Nach 12stündigem Stehen wurde abgesaugt und mit Essigester-Aceton-Gemisch und schließlich mit eiskaltem reinem Aceton gewaschen. Unter Verarbeitung der Mutterlauge erhielt man 2,99 g Kristalle, die bei 116 – 119° schmolzen.

Zur Analyse wurde zuerst im Extraktionsapparat aus der Hülse mit Essigester, welcher mit Wasser gesättigt worden war, umgelöst. Man goß die heiße Lösung von abgeschiedenem Harz ab und ließ auf Zimmertemp. erkalten. Neben dem Kristallisat erschienene Schmieren konnten durch vorsichtigen Acetonzusatz gelöst werden. Der Schmp. lag nun bei 134 – 135° und konnte durch anschließende Kristallisation aus Aceton auf 135 – 138° erhöht werden. Dieses bei 100° und 1 mm getrocknete Produkt gelangte zur Analyse.

$C_{11}H_{15}O_4N$ Ber. C 58,65, H 6,71, N 6,23,
Gef. C 58,80, H 6,84, N 6,11.

Das kristallisierte N-Acetyl-adrenalin ist in Wasser sehr leicht löslich und gibt mit wäßriger Pikrinsäure keine Fällung, mit Eisenchlorid die für den freien Brenzcatechinrest typische grüne Farbreaktion. Weiterhin spricht für das Vorliegen des freien Brenzcatechinrestes, daß eine in Wasser gelöste Probe, mit einer alkoholisch-wäßrigen Lösung von Bleiacetat versetzt, eine gallertige Fällung liefert. In Alkoholen, auch höheren, wie Isopropylalkohol und Isobutylalkohol, ist die Verbindung leicht löslich. Schwerer löst sie sich in Aceton und Methyläthylketon, welche Lösungsmittel sich wohl noch am besten zur Umkristallisation eignen. In kochendem Essigester ist die Verbindung leidlich löslich, anscheinend weniger in kochendem Xylol. Sehr gering ist die Löslichkeit in Methylen- und Äthylenchlorid sowie Benzol.

Bei einem Versuch der Hochvakuumdestillation im Kugelrohr trat schon bei 150° Luftbadtemp. deutliche Zersetzung ein. Das N-Acetyl-adrenalin verhält sich also in dieser Hinsicht genau so wie Adrenalin.

b) *N-Acetyl-adrenalin* (IV) *aus N-Acetyl-adrenalon* (II a) *durch katalytische Reduktion.* 1,25 g Palladiumkohle mit 0,2 g Metallgehalt wurden in 15 ccm 50%igem Methanol aushydriert. Dazu fügte man die Lösung von 7,00 g N-Acetyl-adrenalon in 45 ccm 50%igem Methanol. Bei ständigem Anheizen auf eine Badtemp. von 60° wurden in 9 Stunden 787 ccm Wasserstoff aufgenommen (ber. 766 ccm). Das Filtrat wurde zur Trockene verdampft; die Kristallisation des harzartigen harten Eindampfrestes bereitete auch hier Schwierigkeiten. Nach vergeblichen Versuchen, eine Kristallisation aus Methyläthylketon und Methanol (3 : 1), ferner aus wäßrigem Methyläthyl-

keton (1:4) zu erhalten, wurde wiederum der Trockenrest hergestellt und aus der etwa 10fachen Menge Aceton umgelöst. Man erhielt nach längerem Stehen unter weitgehendem Verdunsten des Lösungsmittels harte Kristalle, die sich an der Wand abgeschieden hatten; sie wurden mit Aceton verrieben, abgesaugt und schließlich mit Aceton und Äther gewaschen. 1,53 g Kristalle vom gleichen Schmp. wie beim Versuch a). Die Mischprobe mit den Kristallen dieser anderen Herstellungsart ließ keine Depression erkennen.

O-Acylderivate des N-Carbobenzoxy-adrenalons (II b) und deren reduktive Umwandlung in O-Acylderivate des Adrenalon-hydrochlorides bzw. Adrenalin-hydrochlorides.

a 1) *3,4-Diacetoxy-N-carbobenzoxy-adrenalon* (Va). 2,835 g N-Carbobenzoxy-adrenalon (s. oben) (II b) gelöst in 6 ccm Pyridin wurden unter Kühlung auf -5^0 mit 1,86 ccm Essigsäureanhydrid (2 Mol + 10%) versetzt. Nach 3stündigem Stehen im Kältegemisch war die in der Pyridinlösung anfangs schwarze Eisenchloridreaktion des Brenzcatechinteiles der Molekel schon lichtbraun, d. h. negativ. Nach Stehen über Nacht entfernte man im Vakuum das Pyridin bei möglichst tiefer Temperatur und nahm den schließlich bei 1 mm getrockneten Eindampfrest mit Eiswasser und Äther auf. Die Ätherlösung wurde der Reihe nach mit gekühlten Lösungen von $^1/_{10}$ n-Salzsäure, Kochsalzlösung und halbgesättigter Kaliumbicarbonatlösung gewaschen, getrocknet und verdampft. Es hinterblieben 3,59 g eines viskosen Harzes (ber. Ausbeute 3,53 g). Es gelang nicht, das in fast allen Lösungsmitteln leicht lösliche Harz auch bei Anwendung von Gemischen von Lösungsmitteln zur Kristallisation zu bringen.

Die Verbindung ist leicht löslich in Essigester, etwas weniger in Äther, Aceton, Methanol, Eisessig und Benzol und schwer löslich nur in Petroläther. Die Eisenchloridreaktion in alkoholischer Lösung ist gänzlich negativ. Die Analyse eines im Hochvakuum zur Konstanz getrockneten Präparates zegite aber seine völlige Reinheit an. Zur Trocknung wurde das Präparat in einem Röhrchen, möglichst dünn an der ganzen Wand verteilt, bei 50^0 Badtemp. an das Hochvakuum angeschlossen.

$C_{21}H_{21}O_7N$ Ber. C 63,15, H 5,31, N 3,51,
Gef. C 63,25, H 5,33, N 3,55.

a 2) *3,4-Diacetoxy-adrenalon-hydrochlorid* (VI a) *durch katalytische Reduktion von 3,4-Diacetoxy-N-carbobenzoxy-adrenalon* (Va). 3,65 g der diacetylierten N-Carbobenzoxy-Verbindung wurden in 17 ccm Eisessig (reinst) gelöst und mit ca. 0,5 g eisessigfeuchtem Palladium-Mohr versetzt. In das mit Eiswasser gekühlte, geschüttelte Reaktionsgefäß wurde trockener Wasserstoff eingeleitet, an das Ableitrohr des Reaktionsgefäßes war eine mit Phenolphthalein gefärbte Barytlösung in einer Waschflasche geschaltet. Das Ende der CO_2-Abspaltung ist daran erkenntlich, daß bei phenolphthalein-alkalischer Reaktion kein Niederschlag von Bariumcarbonat mehr entstand. Dies war nach ca. 1stündigem Schütteln erreicht, worauf auch der Katalysator ausflockte. Nach dem Filtrieren wurde der Eindampfrest mit etwa 8 ccm Essigester aufgenommen und durch Zugabe von 6 ccm HCl-gas-gesättigtem Essigester vorsichtig das Chlorhydrat des 3,4-Di-

acetoxy-adrenalons ausgefällt. Der bei schließlich schwach kongosaurer Lösung erhaltene, zunächst ölige Niederschlag kristallisierte nach dem Impfen und Verreiben und wurde durch vorsichtige Ätherzugabe vermehrt. Man wusch mit wenig eiskaltem Essigester und Äther und erhielt so 2,29 g kristallisiertes rohes Hydrochlorid (83% d. Th.). Nach dem Umkristallisieren aus Methanol-Essigester und anschließend aus der etwa 10fachen Menge siedendem Alkohol erhielt man das reine 3,4-Diacetoxy-adrenalon-hydrochlorid vom Schmp. 175°, welches sich als völlig identisch mit einem nach der 2. Mitt. erhaltenen Präparat der dort beschriebenen Herstellung (IXa) erwies. Zum vergleichenden Nachweis der Carbonylgruppe wurde das Esterhydrochlorid mit Essigsäureanhydrid und Kaliumacetat genau so wie das entsprechende Salz des Carbinolderivates (vgl. 3. Mitt.) zur Reaktion gebracht und aufgearbeitet. An Stelle des dort erhaltenen olef. Vinylderivates wurde hier das in der 1. Mitt. beschriebene Triacetyladrenalon gewonnen und durch Schmelzpunkt und Mischprobe identifiziert.

b) *3,4-Diacetoxy-adrenalin-hydrochlorid* (VII a) *aus 3,4-Diacetoxy-N-carbobenzoxy-adrenalon* (V a) *durch Reduktion am Palladium-Kohle-Kontakt.* 2,1 g N-Carbobenzoxy-adrenalon-diacetat wurden in 18 ccm Eisessig mit einem Palladium-Kohle-Katalysator von ca. 0.2 g Metallgehalt in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nachdem bei Zimmertemperatur ein Gasverbrauch von etwa 50% d. Th. erreicht worden war, sank die Aufnahmegeschwindigkeit sehr stark ab. In der Annahme, dies sei durch das gebildete CO_2 oder das entstandene Toluol bedingt, wurde $^1/_4$ Stunde lang bei ruhender Birne mit Wasserstoff durchströmt, wobei mit Barytwasser das CO_2 deutlich nachgewiesen und das Toluol am Geruch erkannt werden konnte. Trotzdem trat aber bei Zimmertemperatur kein weiterer Gasverbrauch nach der Durchströmung ein, wohl aber, nachdem man des Reaktionsgefäß auf etwa 100° Badtemp. erwärmt hatte und dann wieder erkalten ließ. Nach $2^1/_2$ Stunden betrug nun die Gesamtaufnahme etwas mehr als die berechnete Menge (150 ccm statt 130 ccm). Der nach dem Abfiltrieren und Eindampfen bei 60° Badtemp. und 1 mm erhaltene Rückstand wurde mit HCl-gas-gesättigtem Essigester und Verreiben mit Aceton kristallisiert erhalten. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Methanol und Aceton erhielt man Kristalle des 3,4-Diacetoxy-adrenalin-hydrochlorides vom Schmp. 166°, deren Mischprobe mit der nach der 3. Mitt. dargestellten gleichlautenden Verbindung (vgl. 3. Mitt. II a) keine Erniedrigung des Schmelzpunktes zeigte, wohl aber war eine solche im Gemisch mit dem 3,4-Di-acetoxy-adrenalon-hydrochlorid vom Schmp. 175° zu bemerken. – Die genaue Ausbeute an dem 3,4-Diacetoxy-adrenalin-hydrochlorid bei diesem Versuch kann infolge eines Unfalles leider nur geschätzt werden. Sie dürfte etwa 0,6 g betragen.

c 1) *3,4-Dibenzoxy-N-carbobenzoxy-adrenalon* (V b). 7,55 g N-Carbobenzoxy-adrenalon wurden mit 10 ccm Pyridin übergossen, auf −5° gekühlt und mit 6,4 ccm Benzoylchlorid (2,2 Mol) versetzt, wobei die Temperatur auf 15° anstieg. Man gab noch 4 ccm Pyridin dazu, mischte gut durch und ließ den dicken Brei über Nacht bei Zimmertemperatur

stehen. Nach weiteren 6 Stunden war die Eisenchloridreaktion eines Probetropfens rein braun (nicht mehr schwarz wie zu Beginn), und es wurde aufgearbeitet. Man verrührte mit Eiswasser und nahm mit 75 ccm Essigester auf. Die Essigesterlösung wurde mit eisgekühlter $^1/_{10}$ n-Salzsäure bis zum kongosauren Ablauf, dann mit salzgesättigtem Wasser und schließlich eiskalter halbgesättigter Kaliumbicarbonatlösung bis zum alkalischen und wieder mit Salzlösung bis zum neutralen Ablauf (Lackmus) gewaschen. Der Eindampfrückstand (13,0 g Harz) wurde aus 5 ccm Aceton und 20 ccm Methanol unter weitgehendem Vertreiben des Acetons umkristallisiert. Nach längerem Stehen im Kältegemisch wurde der Kristallbrei in der Reibschale zerrieben, abgesaugt und mit eiskaltem Methanol gewaschen. Man erhielt 11,25 g vom Schmp. 103°.

Zur Analyse wurde eine Probe aus der Hülse im Extraktionsapparat mit Hilfe von Äther umgelöst. Unveränderter Schmp. 103°.

$C_{31}H_{25}O_7N$ Ber. C 71,12, H 4,81,
Gef. C 71,14, H 4,87.

c 2) *3,4-Dibenzoxy-adrenalon-hydrochlorid* (VI b) *durch katalytische Reduktion von 3,4-Dibenzoxy-N-carbobenzoxy-adrenalon am Palladium-Mohr-Kontakt.* 11,18 g N-Carbobenzoxy-adrenalon-dibenzoat wurden in 50 ccm reinstem Eisessig unter gelindem Erwärmen gelöst, die gekühlte Lösung mit 1,67 g Palladium-Mohr versetzt und in der im Beispiel a 2) beschriebenen Weise im Wasserstoffstrom bis zum Ende der CO_2-Entwicklung geschüttelt. Die vom Katalysator befreite Lösung wurde im Vakuum verdampft, der amorphe Eindampfrest in 15 ccm Essigester gelöst und mit 10 ccm HCl-gas-gesättigtem Essigester vorsichtig versetzt, so zwar, daß auf feuchtem Kongopapier noch keine Blaufärbung erzielt wurde. Die erhaltene kristalline Fällung wurde abgesaugt, zuerst mit der Mutterlauge, dann mit Essigester-Äther (1 : 1), darauf (1 : 4) und schließlich mit Äther allein trocken gewaschen. Mit Einbeziehung der aus den Mutterlaugen durch starkes Einengen und neuerlichen Zusatz von HCl-gesättigtem Essigester gewonnenen Kristalle erhielt man 5,9 g (63% d. Th.) Hydrochlorid des 3,4-Dibenzoxy-adrenalons. Durch Aufkochen mit 60 ccm 95%igem Alkohol am Rückflußkühler wurde die Verbindung gereinigt, wobei aber keine Lösung eintrat. Das Kristallisat wurde nach Stehen im Kältegemisch abgesaugt und mit Aceton, schließlich mit Äther gewaschen. 5,25 g vom Schmp. 220 – 222°.

Zur Analyse wurde eine Probe aus der ca. 40fachen Menge 95%igem Alkohol umgelöst, wodurch aber der Schmelzpuukt nicht erhöht wurde.

$C_{23}H_{20}O_5NCl$ Ber. C 64,87, H 4,73, N 3,29, Cl 8,33.
Gef. C 64,88, H 4,73, N 3,27, Cl 8,40.

Das Hydrochlorid des 3,4-Dibenzoxy-adrenalons ist in Wasser überraschend schlecht löslich. Die kalt bereitete Lösung wurde vom Ungelösten filtriert und mit ihr Versuche angestellt: Die Reaktion gegen Lackmus ist sehr schwach sauer, die Eisenchloridreaktion ist gänzlich negativ, nach dem Eintragen in wäßrige Pikrinsäure wird eine starke Fällung erhalten. Beim Erwärmen der wäßrigen Lösung tritt eine geringe Trübung (Opaleszenz) auf, ohne daß aber eine Eisenchloridreaktion oder eine saure Reaktion gegen Kongo nunmehr gegeben wird. Leicht löslich ist das Chlorhydrat in Methylalkohol, viel schwerer aber in Äthylalkohol.

Über β-Chlor-β-phenyl-äthylamin-Derivate und einige Umwandlungen derselben in halogenfreie Verbindungen.

(5. Mitteilung über Studien auf dem Gebiete der Phenylalkanolamine[1].)

Von **H. Bretschneider.**

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität Innsbruck[2].

(Eingelangt am 11. Mai 1946. Vorgelegt in der Sitzung am 27. Juni 1946.)

Die Auffindung einer recht einfachen Bildungsweise für das Methylamino-methyl-3,4-diacetoxy-phenyl-chlormethan-hydrochlorid (X) aus rac. Adrenalin, welches in der 1. Mitt. beschrieben wurde, lenkte unseren Blick auf die in synthetischer Hinsicht interessante und relativ wenig bearbeitete Verbindungsreihe der β-Chlor-β-phenyl-äthylamin-Derivate. Die Beschreibung neuer, präparativ ergiebiger Darstellungsmethoden für diese z.T. ungemein reaktionsfähigen und empfindlichen Verbindungen, die als Zwischenprodukte für später zu beschreibende Synthesen von Bedeutung wurden, sowie einige Umsetzungen zu halogenfreien Umwandlungsprodukten, teils bereits bekannten, teils noch nicht beschriebenen, sind der Gegenstand dieser Mitteilung.

Darstellung der β-Chlor-β-phenyl-äthylamin-Derivate.

Als Ausgangsmaterial für diese Verbindungen dienen die entsprechenden Phenylalkanolamine bzw. deren Halogenwasserstoffsalze, deren Carbinolgruppe eine verschiedene Reaktivität aufweist, abhängig von der Substitution im Phenylkern, wie in der 2. Mitt.[1] vorausgreifend erwähnt wurde. Diese verschiedene Reaktivität bedingt die Anwendung verschiedener Methoden zum Ersatz der Hydroxylgruppe gegen Chlor.

---

[1] 1. bis 4. Mitt. Mh. Chem. **76**, 355, 368; **77**, 385 (1947); **78**, 71 (1948).

[2] Diese Arbeit wurde in einem Laboratorium der wissenschaftlichen Abteilung der Firma C. H. Boehringer-Sohn, Ingelheim a. Rh., in den Jahren 1941 bis 1944 ausgeführt. Es sei auch an dieser Stelle der Direktion der Firma für die Genehmigung zur Veröffentlichung gedankt.

1. *β-Chlor-β-phenyläthylamin-Derivate mit unsubstituiertem Kern oder 3-ständiger Oxygruppe.* Vertreter dieser Reihe sind schon lange bekannt und wurden u. a. durch Druckbehandlung mit überkonzentrierter Salzsäure bei 80° erhalten (vgl. *Mannich*[3], *Hartung*[4]). Durch *Emdes*[5] Untersuchungen über die stereochemischen Beziehungen in der Reihe der optisch aktiven Ephedrine wurde das weitaus bequemere Verfahren der Thionylchlorideinwirkung auf die Phenylalkanolamine bekannt. Für präparative Zwecke ergibt sich nun aus *Emdes* Arbeiten, daß die Darstellung des (+) β-Chlor-pseudoephedrin-chlorhydrates sehr einfach durch Umsatz sowohl von (−) Ephedrinchlorhydrat als auch von (+) Pseudoephedrinchlorhydrat mit Thionylchlorid in Chloroformlösung gelingt, wobei in ersterem Fall eine *Walden*sche Umkehr am β-C-Atom erfolgt. (−) *Chlorephedrin-chlorhydrat* ist hingegen nach *Emde* schwieriger rein herzustellen. Es gelang erst nach langer Zeit, das Reaktionsprodukt von (−) Ephedrinhydrochlorid und rauchender Salzsäure zum reinen Chlorhydrochlorid zu kristallisieren. Etwas leichter ist das entsprechende (−) Bromephedrin-bromhydrat zugänglich.

Wir fanden nun, daß man aus dem medizinisch und technisch weniger wertvollen Pseudoephedrin auch mit Thionylchlorid in sehr einfacher Weise Chlorhydrochloridgemische erhalten kann, in welchen der Drehung nach zu ungefähr 40 – 50 % (−) Chlorephedrin-chlorhydrat vorliegt, und zwar, wenn man statt des *Hydrochlorides* die (+) *Pseudoephedrinbase* der Einwirkung von Thionylchlorid unterwirft. Wärme scheint dabei die Bildung der (−) Form zu begünstigen. Obgleich die Reindarstellung der (−) Verbindung aus diesem Gemisch sehr schwierig sein dürfte, weil sich wenigstens bei unseren Versuchen die (+) Verbindung im Kristallisat anreicherte, erwies sich diese Beobachtung doch als wertvoll für uns. Denn bei einer, in einer anderen Mitteilung zu beschreibenden Umsetzung dieses Gemisches zeichnete sich das Reaktionsprodukt der (−) Form durch so große Schwerlöslichkeit aus, daß es leicht gelang, es in optisch reiner Form frei von dem um vieles leichter löslichen gleichzeitig entstandenen Diastereomeren zu trennen. – Wir fanden erst später, daß unsere Beobachtung, wonach der sterische Reaktionsverlauf ein verschiedener ist, je nachdem ob das neutrale Hydrochlorid oder die freie Base mit Thionylchlorid reagieren, mit einer schon von *Kenyon, Phillips* und Mitarbeitern[6] aufgefundenen sterischen Reaktionslenkung einige Ähnlichkeit aufweist. Diese Forscher fanden, daß (−) Mandelsäure mit Thionylchlorid allein ohne Umkehr, hingegen mit Thionylchlorid und tertiären Basen, wie Pyridin, unter Umkehr in die entsprechende Phenylchloressigsäure verwandelt wird. Es wäre daher zu prüfen, ob nicht auch bei der Darstellung des obenerwähnten (−) Chlorephedrin-hydrochlorides die sterische Ausbeute durch Zugabe einer tertiären Base gesteigert werden könnte.

[3] Ber. dtsch. chem. Ges. **47**, 1445 (1914).
[4] J. Amer. chem. Soc. **53**, 1878 (1931).
[5] Helv. chim. Acta **12**, 384 (1929).
[6] J. chem. Soc. London **1930**, 415.

Glatt verlief die Darstellung des den Chlorephedrin-hydrochloriden isomeren Dimethylamino-methyl-phenyl-chlormethan-hydrochlorides (II) aus dem entsprechenden Carbinolhydrochlorid in Chloroform mit Thionylchlorid.

Nach dem gleichen Verfahren erfolgte auch der Umsatz des in 3-Stellung acetoxylierten Methylamino-methyl-phenyl-carbinol-hydrochlorides, welches aus dem in der 2. Mitt. genannten Methylamino-3-acetoxy-acetophenon-hydrochlorid durch katalytische Reduktion unter den in der 3. Mitt. erwähnten Bedingungen in allerdings nicht kristallisierter Form erhalten worden war. Das daraus dargestellte Methylamino-methyl-3-acetoxy-phenyl-chlormethan-hydrochlorid (III) wurde aber kristallisiert erhalten und gab richtige Analysenwerte.

2. *β-Chlor-β-phenyl-äthylamin-Derivate mit 4- bzw. 3,4-Hydroxyl-substituiertem Kern.* Das Methylamino-methyl-4-methoxy-phenyl-*chlormethan*-hydrochlorid (V) erhielten wir in für uns überraschender Weise in glatter Reaktion aus dem entsprechenden Carbinol (IV) unter den in der 2. Mitt.[1] genannten Bedingungen der „Salzacylierung" in Chlorwasserstoff-gesättigtem Eisessig und Acetylchlorid. Unter denselben Bedingungen bildete sich nämlich, wie in der 3. Mitt.[1] beschrieben, aus dem Methylamino-methyl-*4-acetoxy*-phenyl-carbinol-hydrochlorid (VI) das Methylamino-methyl-4-acetoxy-phenyl-*carbinolacetat*-hydrochlorid (VII). Eine der Mischprobe nach mit obigem Methylamino-methyl-4-methoxy-phenyl-chlormethan-hydrochlorid identische Verbindung desselben Chlorgehaltes erhielt man durch Einwirkung von Chlorwasserstoff-gesättigtem Eisessig allein auf das entsprechende Carbinol. Wir glauben, daß diese verschiedene Reaktionsweise der 4-Methoxy- und der 4-Acetoxyverbindung tatsächlich auf einer verschiedenen Reaktivität des Carbinols beruht und nicht durch Unterschiede der Löslichkeit oder ähnliche Voraussetzungen bedingt ist.

Allgemein gute Ausbeuten gewährte das Verfahren der Salzacylierung mit Chlorwasserstoff-gesättigtem Eisessig und Acetylchlorid bei der Überführung von 4-Oxy- bzw. 3,4-Oxyphenyl-alkanolaminen in die entsprechenden Kern-acetoxylierten Amino-methyl-phenyl-chlormethan-hydrochloride, die sich auch, etwas weniger bequem allerdings, aus den in flüssigem Schwefeldioxyd gelösten Carbinolen und Acetylchlorid darstellen lassen. Es wurden so in bei Zimmertemperatur je nach der Löslichkeit des Ausgangsmaterials verschieden rasch ablaufender Reaktion folgende Chlorhydrochloride dargestellt: Amino-methyl-4-acetoxy-phenyl-chlormethan-hydrochlorid (VIII), Methylamino-methyl-4-acetoxy-phenyl-chlormethan-hydrochlorid (IX), Methylamino-methyl-3,4-diacetoxy-phenyl-chlormethan-hydrochlorid (X) und Isopropylamino-methyl-3,4-diacetoxy-phenyl-chlormethan-hydrochlorid (XI).

Die acetoxylierten Chlorhydrochloride zeichnen sich durch eine hervorragende Kristallisationsfreudigkeit aus. Ihre Reinigung hat infolge ihrer Zersetzlichkeit mit besonderer Vorsicht zu erfolgen, weil beim Umlösen aus Alkoholen z. B. sehr leicht Ersatz des Halogens durch den Alkoxyrest eintritt. Glücklicherweise fallen aber die meisten Ver-

bindungen direkt ohne Umkristallisation in analysenreiner Form an. Die Verbindungen sind nach unseren Beobachtungen in absolut trockener Atmosphäre unbegrenzt haltbar, nicht jedoch in gewöhnlichen Präparatengläsern.

Durch die Beobachtung, daß Chlorwasserstoff-gesättigter Eisessig allein schon das Methylamino-methyl-4-methoxy-phenyl-carbinol-hydrochlorid in das Chlorhydrochlorid verwandelt, erhebt sich die Frage, ob es denn für Reaktionen, bei welchen der Acetylrest wieder abgespalten wird, notwendig sei, überhaupt die *acetylierten* Chlorhydrochloride anzustreben? Wir möchten die Frage bejahen; denn die Reaktivität des β-Halogenatoms dürfte bei nicht acetyliertem Kern eine so große sein, daß die Verbindungen zu labil werden, und ferner dürften sie vielleicht die hervorragenden Kristallisationseigenschaften weniger ausgeprägt besitzen. Bei einem allerdings nur einmal gemachten Versuch der Einwirkung von Chlorwasserstoff-gesättigtem Eisessig auf Methylamino-methyl-4-oxyphenyl-carbinol konnte kein kristallisiertes Chlorhydrochlorid erhalten werden, und der mit dem Rohprodukt vorgenommene Umsatz mit Diäthylamin führte wohl zu einem Reaktionsprodukt, welches mit dem aus dem acetylierten Chlorhydrochlorid erhaltenen identisch war, aber in sehr viel schlechterer Ausbeute (s. u. Umwandlungen der Chlorhydrochloride in halogenfreie Verbindungen).

Nachfolgend seien hier die Ergebnisse der Salzacylierung nach der 2., 3. und dieser Mitt. zusammengefaßt:

Mit dem zur Salzacylierung verwendeten Reaktionsgemisch (Chlorwasserstoff-gesättigter Eisessig und Acetylchlorid) reagieren

anormal, d. h. unter Ersatz des Seitenkettenhydroxyls durch Chlor, folgende Oxy- bzw. Polyoxyphenyl-alkanolamine:

4-Oxy-, 4-Methoxy-, 3, 4-Dioxy-phenylalkanolamine, welche die entsprechenden acetoxylierten β-*Chlor*-β-phenyläthylamin-Derivate liefern.

Normal, d. h. unter Veresterung des Seitenkettenhydroxyls, reagieren hingegen die 3-Oxy-, 4-Acetoxy-, 3, 4-Diacetoxyphenylalkanolamine, welche die entsprechenden acetoxylierten β-Acetoxy-β-phenyl-äthylamin-Derivate ergeben.

Bezüglich des Reaktionsverlaufes bei der Einwirkung von Acetylchlorid auf Adrenalin in flüssigem Schwefeldioxyd oder in Chlorwasserstoff-gesättigtem Eisessig sollte man also annehmen, daß zu allererst das Seitenkettenhydroxyl durch Chlor ersetzt wird und dann erst Acetylierung der Phenolhydroxyle erfolgt.

Betreffs einer Zusammenstellung von Beobachtungen anderer Autoren, die im Zusammenhang mit den hier beschriebenen erwähnenswert sind, sowie bezüglich von Deutungsversuchen dieser durch die Substitution des Kernes bedingten Abhängigkeit der Reaktivität des in α-Stellung befindlichen Substituenten der Seitenkette (Kern-Seitenketten-Effekt) sei auf eine spätere, im Anschluß an neues Beobachtungsmaterial geplante Abhandlung verwiesen.

Im folgenden seien einige Umwandlungen der β-Chlor-β-phenyl-äthylamine, und zwar in halogenfreie Verbindungen beschrieben. Einige

darunter fallende Reaktionen, wie die Überführung des Methylaminomethyl-3,4-diacetoxy-phenyl-chlormethan-hydrochlorides in das Tetraacetyl-adrenalin und andere Acetylderivate, wurden schon in der 1. Mitt.[1] gebracht.

Bimolekulare Reaktionsprodukte von β-Chlor-β-(4- bzw. 3,4-Oxy)-phenyl-äthylamin-Derivaten.

Eine eigentümliche Reaktion, welche zu Verbindungen doppelter Molgröße führt, tritt ein, wenn 4- bzw. 3,4-diacetoxylierte β-Chlor-β-phenyl-äthylamine mit primärer oder sekundärer Aminogruppe mit Basen, und zwar am besten organischen Basen, wie Diäthylamin oder Piperidin, in Methanol kurze Zeit erhitzt werden. Aus dem zur Trockene verdampften Ansatz kristallisieren auf Zugabe von starker Salzsäure die schwerlöslichen Chlorhydrate der neuen Verbindungen meist in guter Ausbeute. Erst später wurde festgestellt, daß auch andere alkalische Stoffe, wie Pyridin, konzentrierter Ammoniak oder wäßrige Kaliumbikarbonatlösung, dieselbe Umwandlung bewirken, jedoch in viel schlechterer Ausbeute.

Versuche zur Konstitutionsermittlung der anfallenden Verbindungen wurden gleichzeitig an den aus Amino-methyl-4-acetoxy-phenyl-chlormethan-hydrochlorid (VIII) und den entsprechenden Hydrochloriden des Methylamino-4-acetoxy-phenyl-chlormethan (IX) und des Methylaminomethyl-3,4-diacetoxy-phenyl-chlormethan (X) erhaltenen Reaktionsprodukten vorgenommen; manchmal wurden die aus den Beobachtungen an nur einer Verbindung gezogenen Schlüsse als auch für die anderen geltend angenommen, was bei der großen Ähnlichkeit der Ausgangs- und Endprodukte erlaubt erscheint.

Zunächst zeigte die qualitative Reaktion mit Eisenchlorid, daß während des Umsatzes im alkalischen Medium, wie zu erwarten, Verseifung der Acetylgruppen eingetreten war. In Übereinstimmung damit sind die Verbindungen in Lauge löslich. Die Basen sind aus der heißen, wäßrigen Lösung der Chlorhydrate mit Soda fällbar. Im Gegensatz zu den Stammverbindungen (Adrenalin und Sympatol) geben die wäßrigen Lösungen der Hydrochloride eine Fällung mit Pikrinsäure. Die Elementaranalyse der aus den Chlorhydrochloriden der ebengenannten Basen (IX und X) gewonnenen Reaktionsprodukte gibt für die einfache Formel $C_9H_{12}ONCl$ bzw. $C_9H_{12}O_2NCl$ gut stimmende Werte. Die Annahme, es wäre aus den β-Chlor-β-phenyl-äthylamin-Verbindungen unter HCl-Abspaltung durch das Diäthylamin ein monomolekulares Olefin (ein Phenyl-N-methyl-vinylamin-Derivat) entstanden, konnte aber bald widerlegt werden. Es gelang nämlich nicht, unter verschiedenen Bedingungen der katalytischen Reduktion, eine leicht hydrierbare Doppelbindung nachzuweisen, und zwar weder an dem ausgehend vom Adrenalin erhaltenen *Hydrochlorid* der Formel $C_9H_{12}O_2NCl$ noch an einem aus der entsprechenden Base hergestellten Acetylderivat. Die Acetylderivate stellten wir durch Erhitzen der Basen mit Essigsäureanhydrid her, also unter Bedingungen, unter welchen nach unseren Erfahrungen eine Acetylierung sekundärer Aminogruppen sicher

erfolgt. Es liefert jedoch auch die Acetylierung der Basen mit Essigsäureanhydrid und Pyridin bei Raumtemperatur ein identisches Acetylderivat. Die Analyse der Acetylderivate der aus den Chlorhydrochloriden der Formel IX und X erhaltenen entsprechenden Basen gab die für eine einfache Formel $C_{13}H_{15}O_4N$ bzw. $C_{11}H_{13}O_2N$ entsprechenden Werte. Die Acetylverbindung der Formel $C_{13}H_{15}O_4N$ ist im Hochvakuum destillierbar und erstarrt wieder kristallin. Die dazu nötige Badtemperatur übersteigt aber die zur Destillation des uns bekannten 3,4-Diacetoxy-phenyl-N-acetyl-methyl-vinylamins (siehe 1. Mitt. [1]) um ein beträchtliches. Auch qualitativ konnte an dem Acetylprodukt keine Doppelbindung nachgewiesen werden, als wir sein Verhalten im direkten Vergleich mit dem eben erwähnten Vinylaminderivat gegen Tetranitromethan, Kaliumpermanganat in Aceton und Brom in Chloroform prüften.

Es war damit das Vorliegen eines Olefins ausgeschlossen worden und eine Ringbildung mußte angenommen werden. Zunächst sollte die durch die qualitativen Befunde der Schwerlöslichkeit und Schwerflüchtigkeit der Verbindung zweifelhaft gewordene Molgröße eindeutig bestimmt werden. Um die Messungen an stabileren Derivaten, als es die bekannt empfindlichen Phenolester sind, durchzuführen, entschlossen wir uns, die Methyläther der Basen herzustellen. Die Methylierung bereitete unerwartete Schwierigkeiten, begründet in der unangenehmen Schwerlöslichkeit der Phenolbasen. Man erhielt in schlechter Ausbeute sowohl bei der Reaktion mit Phenyltrimethylammoniumchlorid als auch mit Diazomethan dieselben Methylderivate. Aus der dem Chlorhydrat $C_9H_{12}O_2NCl$ (aus X erhaltenen) entsprechenden Base gewann man einen Methyläther, dessen N- und OCH_3-Werte der einfachen Formel $C_{11}H_{15}O_2N$ entsprachen, während in der um ein Hydroxyl ärmeren Reihe sich eine Formel $C_{10}H_{13}ON$ für das Methylderivat ergab. Zu einem nach der Mischprobe mit letztgenannter Verbindung identischen Körper gelangte man auch, als man das Methylamino-4-methoxy-phenyl-chlormethan-hydrochlorid (V) der Einwirkung von Diäthylamin unterwarf. Die Ausbeute an dieser Verbindung war aus unbekannten Gründen sehr schlecht. Die Molgewichtsbestimmungen an beiden Methyläthern ergaben nun eindeutig, daß die Formeln zu verdoppeln sind zu $C_{22}H_{30}O_4N_2$ bzw. $C_{20}H_{26}O_2N$.

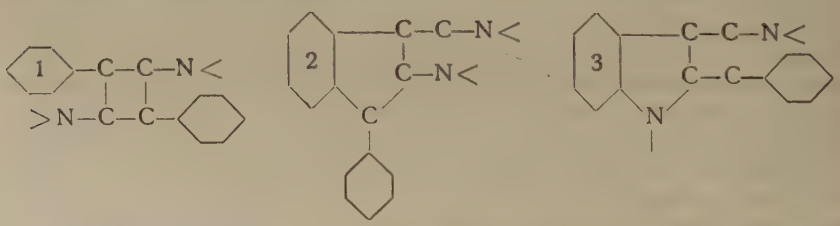
Damit war die Annahme, daß in den neuen Verbindungen ein einfach molekulares Ringgebilde, etwa ein Dihydroindolsystem, vorliege, ausgeschlossen.

In gleicher Weise wie die beiden vorhin beschriebenen Chlorhydrochloride ließ sich auch das Amino-methyl-4-acetoxy-phenyl-chlormethan hydrochlorid (VIII) mit Diäthylamin in Methanol zu einem schwerlöslichen und hochschmelzenden Chlorhydrat umsetzen, dessen Analyse die für eine Formel $C_{16}H_{20}O_2N_2Cl_2$ passenden Werte ergab. Das aus der entsprechenden Base durch Kochen mit Essigsäureanhydrid hergestellte Acetylderivat gab aber einen N-Wert, der auf das Vorliegen eines Tetraacetylderivates, nicht eines Diacetylderivates, eindeutig hinwies, d. h. die zugrunde liegende Base ist keine tertiäre Base. In dieser Annahme wurden wir durch den parallel durchgeführten Vergleich der Basizität der drei Acetylverbindungen be-

stärkt: nur die beiden ersterwähnten Acetylverbindungen gaben in heißer alkoholischer Lösung mit alkoholischer Pikrinsäure Fällungen, entwickelten mit Tetranitromethan in Chloroform eine deutliche Färbung und lösten sich in verdünnter Salzsäure besser als in reinem Wasser, nicht so hingegen das letzterwähnte Tetraacetylderivat, welches aus einem Chlorhydrochlorid mit primärer Aminogruppe erhalten worden war.

Die endgültige Konstitutionsermittlung der Verbindungsreihe durchzuführen, war uns leider nicht mehr möglich. Sie hätte vorerst darin zu bestehen, die Natur des Aminostickstoffatoms in den beiden erstgenannten Verbindungen eindeutig festzulegen. Das obenerwähnte Diacetylderivat $(C_{11}H_{13}O_2N)_2 = C_{22}H_{26}O_4N_2$ gab ein Bishydrochlorid, dessen N- und Cl-Werte der Formel $C_{22}H_{26}O_4N_2 \cdot 2HCl$ gut entsprachen. Setzen wir also voraus, daß kein abnorm schwer acetylierbarer Aminostickstoff vorliegt, zu welcher Annahme kein rechter Grund vorhanden ist, so muß die Formel für das nicht acetylierte Kondensationsprodukt der Bildung einer noch basischen Acetylverbindung Rechnung tragen, d. h. der Aminostickstoff im Kondensationsprodukt muß *tertiär* sein (XIIa). – Dasselbe wollen wir für das aus dem Methylamino-methyl-3,4-diacetoxy-phenyl-chlormethan-hydrochlorid erhaltene Kondensationsprodukt annehmen (XIIIa). — In dem von Amino-methyl-4-acetoxy-phenyl-chlormethan-hydrochlorid ausgehend erhaltenen Kondensationsprodukt muß der Aminostickstoff hingegen *sekundär* sein, weswegen unter gleichen Reaktionsbedingungen ein nicht mehr basisches Tetraacetylderivat gebildet wird (XIVb).

Gilt diese Folgerung, so sind alle Formeln für Kondensationsprodukte mit neuem Ringsystem, aber unverändertem sekundären Aminostickstoff auszuschließen, z. B. die Formeln 1 – 3. Nur Formel 3 würde die Bildung einer noch basischen Acetylverbindung erklären, nicht aber die Tatsache der Bildung eines *Bis*hydrochlorides dieser Acetylverbindung.



Als ungezwungenste, noch näher zu beweisende Vermutung erscheint es uns daher, an eine Kondensation zwischen je einem Cl-Atom und je einem Amino- bzw. Imino-Wasserstoff-Atom zweier Moleküle zu denken und in den Kondensationsprodukten ein 2,5-Diphenyl-substituiertes Hexahydropyrazin-Ringsystem vorliegend anzunehmen (XII – XIV). Danach würde dem aus dem Methylamino-methyl-4-acetoxy-phenyl-chlormethan-hydrochlorid (IX) erhaltenen Kondensationsprodukt die Formel XII (a – c, a = Base, b = Diacetat, c = Dimethyläther) zukommen, während dem aus dem Methylamino-methyl-3,4-diacetoxy-phenyl-chlormethan-hydrochlorid gewonnenen die Formel XIII (a – c, a = Base, b = Tetraacetat,

c = Tetramethyläther), schließlich dem aus dem Amino-methyl-4-acetoxy-phenyl-chlormethan-hydrochlorid (VIII) hervorgehenden Produkt die Formel XIV (a und b, a = Base, b = Tetraacetat) zuzuteilen wäre. Ein leichtes Bedenken, welches wir gegen die Zuteilung der Hexahydropyrazin-Formel haben, ist durch die Tatsache geweckt worden, daß die Bishydrochloride der dargestellten Methyläther schwachsaure Reaktion in wäßriger Lösung zeigen, was wir nicht erwartet hätten.

2,5-Diphenyl-substituierte Hexahydropyrazin-Derivate der hier beschriebenen Reihe oder ähnlicher Art sind unseres Wissens nicht bekannt geworden. Die Bildung von Dihydropyrazin-Derivaten durch Einwirkung von Alkali auf die Lösung von Phenylalkanonaminen mit primärem Aminostickstoff-Atom wurde hingegen schon vor längerer Zeit beobachtet und erstmalig von *Gabriel*[7] beschrieben. Diese Kondensationsprodukte werden durch konzentrierte Salzsäure leicht zu den Phenylalkanonaminsalzen rückgespalten und gehen schon in Berührung mit Luftsauerstoff in Pyrazinderivate über.

Anhang: (+) *Chlorpseudoephedrin-hydrochlorid und Diäthylamin.*

Wir überzeugten uns zuerst, daß in dem genannten Ephedrinderivat das Chloratom bedeutend fester gebunden ist als in den Chlorhydrochloriden von Formel VIII – XI; die Verbindung kann nämlich in Methanol ohne Veränderung gekocht werden.

Vorversuche, das (+) Chlorpseudoephedrin-hydrochlorid dem gleichen Umsatz mit Diäthylamin in Methanol wie bei den eben erwähnten Kern-hydroxylierten Chlorhydrochloriden VIII – X zu unterwerfen, ergaben ein anderes Bild. Es wurde dabei ein Gemisch chlorfreier, verschieden hoch siedender Öle gebildet, dessen leichtflüchtigster Vertreter schon mit Wasserdämpfen flüchtig ist. Dieses Öl besitzt einen erfrischenden Geruch, der an Menthol erinnert und nur entfernt an eine Base. Die Dämpfe der Substanz besitzen eine deutlich abschwellende Wirkung auf die Nasenschleimhäute. Das hygroskopische Hydrochlorid ist in Wasser im Gegensatz zu den vorhin beschriebenen bimolekularen Hydrochloriden (XII – XIV) sehr leicht löslich und zeigt im selben Lösungsmittel ein $[\alpha]_D = +62^0$.

Die nächsthöher siedende Ölfraktion ist fast geruchlos, gibt ein ähnlich hochschmelzendes, in Wasser leicht lösliches Chlorhydrat wie die vorige, welches aber nach seiner Linksdrehung ($[\alpha]_D = -17^0$) und Mischprobe sicher verschieden von der ersterwähnten Verbindung ist. Daneben entstehen in kleinerer Menge noch höher siedende Öle, die aber noch nicht untersucht wurden. Es scheint uns nicht ausgeschlossen, daß die erste Fraktion ein Phenyläthylenimin-Derivat vorstellt, doch mußten weitere Versuche zur Aufklärung der Reaktion und Analyse der dabei gebildeten Verbindungen aus äußeren Gründen unterbleiben.

Austausch des Chlors bzw. der Acetoxylgruppe gegen Wasserstoff in β-Chlor-β-phenyl-äthylamin-Derivaten und entsprechenden β-Acetoxyverbindungen durch katalytische Hydrierung. (Phenyläthylamin-Derivate.)

Daß diese Reaktion an *nicht* im Kern hydroxylierten Verbindungen mit Palladium-Katalysatoren sich in recht guter Ausbeute durchführen läßt, ist schon länger bekannt. Wir nennen, ohne vollständig sein zu wollen, Arbeiten

[7] Ber. dtsch. chem. Ges. **41**, 1133 (1908); **44**, 1546 (1911).

von *Hartung*[4], *Emde*[5], ferner *Dobke* und *Keil*[8]. Hier sei erwähnt, daß sich auch die nach unserem Verfahren der Salzacylierung aus den entsprechenden Carbinolen darstellbaren, *Kern-hydroxylierten* bzw. -acetoxylierten Chlorhydrochloride am Palladium-Kohle-Kontakt gut zu den Phenyläthylamin-Derivaten reduzieren ließen.

Methylamino-methyl-4-acetoxy-phenyl-chlormethan-hydrochlorid (V) wurde so nach Verseifung der Acetylgruppe im Hydroprodukt in N-Methyltyramin-hydrochlorid (XV) übergeführt. – Methylamino-äthyl-3,4-diacetoxy-phenyl-chlormethan-hydrochlorid (X) lieferte, in gleicher Weise behandelt, 3,4-Dioxyphenyl-N-methyl-äthylamin, auch Epinin genannt (XVI), welches als Chlorhydrat und Base mit den entsprechenden Verbindungen anderer Herstellungsarten identifiziert wurde.

In gleicher Weise wurde Isopropylamino-methyl-3,4-diacetoxy-phenyl-chlormethan-hydrochlorid (XI) in das noch nicht beschriebene 3,4-Dioxyphenyl-N-isopropyl-äthylamin-hydrochlorid verwandelt (XVII a) und durch sein 3,4-Diessigsäureester-chlorhydrat und 3,4-Dipropionsäureester-chlorhydrat näher charakterisiert (XVII b und c).

Im Zusammenhang mit der Darstellung obiger Phenyläthylamin-Derivate durch Ersatz von Chlor gegen Wasserstoff seien hier einige Beobachtungen über die katalytische Reduktion von β-acetoxylierten Phenyläthylaminen gebracht.

Diese Reduktion der Acetoxylgruppe tritt erfahrungsgemäß leichter ein als die Reduktion des unveresterten Carbinols und wurde schon vor längerer Zeit sowohl an verschiedenen fertigen Benzylacetatderivaten, wie Acetylmandelsäureester, Acetoxybenzylcyanid u. a., als auch kürzlich an *unveresterten* Benzylalkoholderivaten selbst, welche einer Hydrierung unter Veresterungsbedingungen unterworfen wurden, studiert. Während bei den älteren Verfahren zur Reduktion der *Acetate* entweder bei hoher Temperatur (150°)[9] oder unter Zusatz von konzentrierter Schwefelsäure mit sehr großen Katalysatormengen[10] bei Zimmertemperatur mit und ohne Überdruck[11] gearbeitet wird, gelingt die Hydrierung der *Carbinole* nach *Rosenmund*[12] in Eisessig unter Zusatz von Perchlorsäure als Veresterungskatalysator mit normalen Edelmetallmengen bei 80 – 90° und bietet den Vorteil, daß auch in einem Arbeitsgang Carbonylverbindungen direkt der Reduktion zu den Phenyläthylaminen unterworfen werden können. Der Zusatz von Schwefelsäure oder Perchlorsäure bringt es aber mit sich, daß zur Gewinnung der meistens verlangten Hydrochloride der Reduktionsprodukte über die Basen derselben aufgearbeitet werden muß, was bei der Herstellung von Oxyphenyl-äthylaminen, besonders der empfindlichen Vertreter mit Brenzkatechinkern ein entschiedener Nachteil sein dürfte.

---

[8] Chem. Zbl. **1939 II**, 3148.
[9] *Rosenmund*, Arch. Pharmaz. **266**, 281 (1928).
[10] *Kindler*, Ber. dtsch. chem. Ges. **68**, 2242 (1935); Liebigs Ann. Chem. **554**, 9 (1943).
[11] *Kindler*, Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 316 (1941).
[12] Ber. dtsch. chem. Ges. **75**, 1850 (1942).

Wir beobachteten bei der katalytischen Reduktion von zwei nach unserem Verfahren der Salzacylierung in fast quantitativer Ausbeute zugänglichen β-acetoxylierten Verbindungen unter *normalen* Hydrierungsbedingungen (wäßrige Lösung, ohne Schwefelsäure oder Perchlorsäurezusatz, am Palladium-Kohle-Kontakt in normaler Menge) einen recht glatten Reaktionsverlauf. Es wurde so dargestellt das 3-Acetoxy-phenyl-N-methyl-äthylamin-hydrochlorid (XVIII), indem man das Rohprodukt der Salzacetylierung von Methylamino-methyl-3-oxyphenyl-carbinol, das von den leichtflüchtigen Reaktionspartnern durch Erhitzen im Vakuum befreit worden war und nach der 2. Mitt. das O-Diessigesterhydrochlorid vorstellt, in Wasser am Palladium-Kohle-Kontakt hydrierte. Die Aufarbeitung des Hydroproduktes erfolgte durch Nachacetylierung zu dem obengenannten Esterchlorhydrat, welches gut kristallisiert. – Das nicht acetylierte Hydrochlorid ist bekannt[13], jedoch durch einen tiefen Schmelzpunkt ausgezeichnet und schwer kristallin zu erhalten. — Es ist im Hinblick auf die Untersuchungen *Kindlers*[14] über die Reduktion von Acetylmandelsäureester denkbar, daß im rohen Ausgangsmaterial vorhandene freie Mineralsäurereste diesen recht glatten Ersatz der Acetoxygruppe gegen Wasserstoff begünstigte.

Daß aber der Ersatz des β-ständigen Acetoxyrestes gegen Wasserstoff auch in gänzlich säurefreiem Medium gelingt, zeigte uns ein Versuch mit reinem razemischen O-Acetyl-ephedrinhydrochlorid (2. Mitt., III). Diese Verbindung nahm bei gewöhnlicher Temperatur ohne Säurezusatz glatt ein Mol Wasserstoff am Palladium-Kohle-Katalysator auf. Die Aufarbeitung ergab rac. Phenylmethylaminopropan-hydrochlorid (rac. Pervitin) (XIX), welches von *Dobke* und *Keil*[8] durch Reduktion des rac. Chlor-pseudoephedrin-hydrochlorides dargestellt worden war.

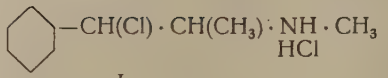
β-Rhodano-β-(4-acetoxy-phenyl-)N-methyl-äthylamin-hydrochlorid (XX) und β-Rhodano-β-(3,4-diacetoxy-phenyl-)N-methyl-äthylamin-hydrochlorid (XXI).

Der Umsatz der acetoxylierten Chlorhydrochloride IX und X mit Kaliumrhodanid in Methanol zu den entsprechenden im Titel genannten Hydrochloriden mit Rhodanorest bereitete weniger Schwierigkeiten, als man erwarten konnte. Der Grund dürfte in der bedeutend größeren Stabilität der Rhodanoverbindungen im Vergleich zu den Chlorverbindungen liegen, wie man nach den Untersuchungen von *v. Auwers*[15] in der Reihe der Oxybenzylderivate wohl annehmen darf, und ferner in der anscheinend großen Geschwindigkeit des Umsatzes, welche die andere uns bekannte und hier mögliche Reaktion, nämlich den Ersatz des Halogens gegen den Alkoxyrest, weit übertrifft.

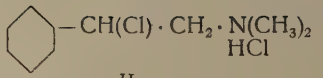
Zur Ausführung der Reaktion wird das Chlorhydrochlorid mit zwei Mol Kaliumrhodanid in Methanol etwa 2 Stunden auf 130° erhitzt.

[13] *I. S. Buck*, J. Amer. chem. Soc. **54**, 3664 (1932).
[14] Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 316 (1941).
[15] Ber. dtsch. chem. Ges. **34**, 4256 (1901).

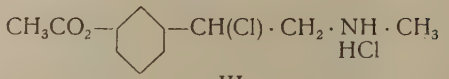
Formelübersicht.



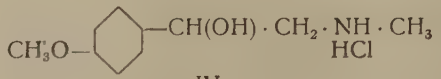
I



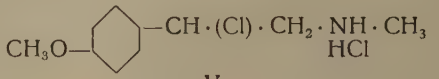
II



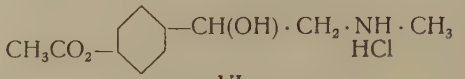
III



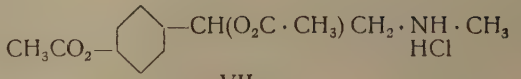
IV



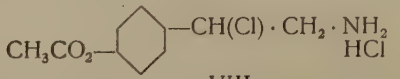
V



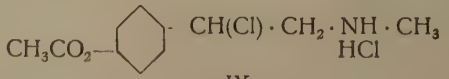
VI



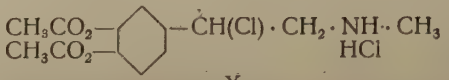
VII



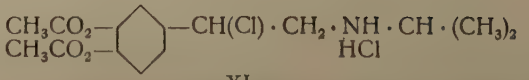
VIII



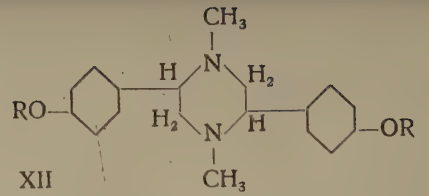
IX



X

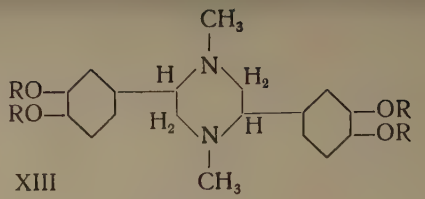


XI



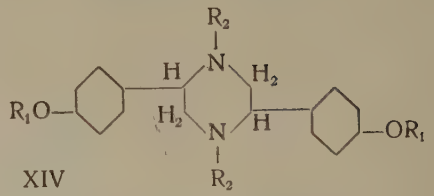
XII

(XIIa) R = H
(XIIb) R = CH_3CO
(XIIc) R = CH_3



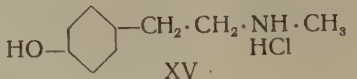
XIII

(XIIIa) R = H
(XIIIb) R = CH_3CO
(XIIIc) R = CH_3

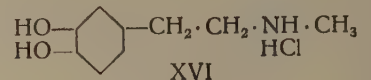


XIV

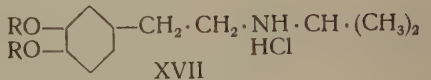
(XIVa) $R_1 = R_2 = H$
(XIVb) $R_1 = R_2 = CH_3CO$



XV

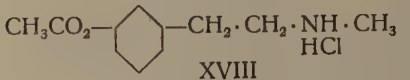


XVI

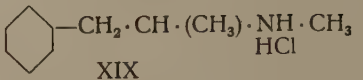


XVII

(XVIIa) R = H
(XVIIb) R = CH_3CO
(XVIIc) R = $CH_3 \cdot CH_2 \cdot CO$

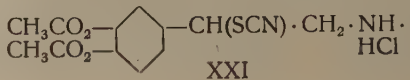


XVIII



XIX

XX



XXI

Man trennt darauf von dem ausgeschiedenen Kaliumsalz und stellt den Eindampfrest her. Zur Vereinheitlichung des beim Kochen mit Methanol teilweise an den Phenolacetylgruppen verseiften Reaktionsproduktes wird mit Chlorwasserstoff-gesättigtem Eisessig und Acetylchlorid nachacetyliert. Es wurden auf diese Weise hergestellt: aus dem Chlorhydrochlorid IX das β-Rhodano-β-(4-acetoxy-phenyl-)N-methyl-äthylamin-hydrochlorid (XX) und aus X das β-Rhodano-β-(3,4-diacetoxy-phenyl-)N-methyl-äthylamin-hydrochlorid (XXI), die beide ausgezeichnet kristallisieren. Die Elementaranalyse ergab die verlangten Werte für N, S u. Cl.

Experimenteller Teil.

1. β-Chlor-β-phenyl-äthylamin-Derivate mit unsubstituiertem Kern oder 3-ständiger Oxygruppe.

(+) *Chlorpseudoephedrinhydrochlorid* (I) aus (+) Pseudoephedrinhydrochlorid und Thionylchlorid.

Wir folgten den Angaben von *Emde*[5] und erhielten aus 105 g (+) Pseudoephedrinhydrochlorid ($[\alpha]_D^{20} = +62^0$) nach zweimaligem Umkristallisieren des Rohproduktes aus Alkohol 48 g (+) Chlorpseudoephedrinhydrochlorid von der spezifischen Drehung $[\alpha]_D^{20} = +112^0$ in Übereinstimmung mit der Literaturstelle.

(−) *Chlorephedrinhydrochlorid* (I) enthaltende Chlorhydrochloridgemische aus (+) *Pseudoephedrinbase* und Thionylchlorid.

Läßt man hingegen Thionylchlorid auf in Chloroform gelöste *Base* einwirken, so erhält man je nachdem, ob ohne oder mit Kühlung gearbeitet wird, kristalline Chlorhydrochloridgemische, deren spezifische Drehung von etwa $+20^0$ bis etwa $+45^0$ schwankt. Diese Chlorhydrochloride geben bei der Analyse einen richtigen Chlorwert und sind schwefelfrei, also analysenrein, aber ein Gemisch der Diastereomeren. Umkristallisieren erhöht den Drehwert, reichert also die (+)-Form an. Die Ausarbeitung optimaler und gut reproduzierbarer Bedingungen zur Erzielung möglichst tief drehender, also an (−) Chlorephedrinhydrochlorid angereicherter Gemische war für unsere Zwecke nicht nötig und wurde nicht durchgeführt.

Thionylchlorid-Einwirkung ohne Kühlung:

a) 1,65 g Pseudoephedrinbase ($[\alpha]_D^{29} = +51,3^0$ in Alkohol), in 8 ccm Chloroform gelöst, wurden mit 0,72 ccm Thionylchlorid versetzt. Man beobachtete zunächst mäßige Erwärmung, kristallinen Ausfall, dann starke Erwärmung und neuerliche Lösung unter Orangefärbung. Nach kurzer Erwärmung auf dem Wasserbad bis zum Abklingen der SO_2-Entwicklung wurde im Vakuum auf etwa 4 ccm eingeengt. Äther fällte eine Schmiere, die nach dem Abgießen des Fällungsmittels aus Aceton-Äther kristallisiert 1,11 g Kristalle vom Schmp. 179 – 181° (unkorr). ergaben. $[\alpha]_D^{20} = +19,8^0$ (0,458 g Sbst. ad 10 ccm Wasser, $\alpha = +0,91^0$).

b) Ein größerer Ansatz lieferte ein etwas höher drehendes Kristallisat. 82,6 g (+) Pseudoephedrinbase wurden in 400 ccm Chloroform gelöst

und 40 ccm Thionylchlorid eingetragen. Die Innentemperatur stieg unter gleichen Erscheinungen wie beim Vorversuch auf 50°. Man konzentrierte im Vakuum auf dem Wasserbad und fällte den keinen SO_2-Geruch mehr zeigenden Ansatz mit Äther direkt kristallin. 102 g Kristalle vom Schmp. 176 – 180° und der spezifischen Drehung $[\alpha]_D^{20^0} = +28{,}2^0$ (0,465 g Sbst. ad 10 ccm Wasser, $\alpha_D = +1{,}31^0$).

In der schwefelfreien Substanz wurde der Chlorgehalt nach *Hunsdiecker*[16] bestimmt.

$C_{10}H_{15}NCl_2$ Ber. Cl 32,26 Gef. Cl 32,05.

Thionylchlorid-Einwirkung unter Kühlung. Kühlung beeinträchtigt die Bildung des (–) Chlorhydrochlorides. In die auf 0° gekühlte und gehaltene Mischung von 50 g Pseudoephedrinbase und 50 ccm Chloroform wurden 100 ccm Thionylchlorid in 20 Minuten eingetragen und der Ansatz darauf ½ Stunde bei Zimmertemperatur stehengelassen. Man fällte kristallin mit Äther und erhielt 65 g Kristalle vom Schmp. 188 – 190° und der spezifischen Drehung $[\alpha]_D^{20} = +45^0$ (0,518 g Sbst. ad 10 ccm Wasser, $\alpha_D = +2{,}41^0$). Umkristallisation erhöht den Drehwert des Gemisches. 10 g Kristallisat wurden aus 30 ccm Alkohol umgelöst. Man erhielt 5,25 g vom Schmp. 190 — 193° und der spezifischen Drehung von $[\alpha]_D = +52{,}5^0$. (0,514 g Sbst. ad 10 ccm Wasser, $\alpha_D = +2{,}68^0$.)

Dimethylamino-methyl-phenyl-chlormethan-hydrochlorid (II).

ω-Dimethylaminoacetophenon[17]: 172 g ω-Bromacetophenon, gelöst in 122 ccm Benzol, wurden in 300 ccm wäßrige Dimethylaminlösung (ca. 3,4 Mol), welche auf eine Innentemp. von etwa 5° gehalten und gerührt wurde, im Laufe von ca. 2 Stunden eingetropft. Man rührte 1 Stunde nach und nahm die Emulsion in Äther auf. Die mit Wasser dreimal gewaschene Ätherlösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet und darauf in der filtrierten Lösung durch Einleiten von trockenem HCl-Gas bis zur kongosauren Reaktion das kristalline Hydrochlorid ausgefällt. Das mit Aceton und anschließend Äther gewaschene Chlorhydrat wog 105 g. Man löste aus der gleichen Menge heißen Alkohols um und erhielt insgesamt 88,5 g (52% d. Th.) ω-Dimethylamino-acetophenon-hydrochlorid vom Schmp. 176 – 178°.

ω-Dimethylamino-methyl-phenylcarbinol-hydrochlorid[18]: 71 g ω-Dimethylaminoacetophenon-hydrochlorid wurden in 100 ccm heißem Wasser gelöst, die Lösung zur Reinigung mit 7 g Kohle geschüttelt, filtriert und zu der vorhydrierten, etwas Salzsäure enthaltenden Katalysator-Suspension (1 g Pd auf 14 g Kohle) gegeben. Nach 12stündigem Schütteln des auf eine Badtemp. von etwa 80° gehaltenen Reaktionsgefäßes in einer Wasserstoffatmosphäre war etwas mehr als die berechnete Menge Gas aufgenommen worden. Das vom Katalysator befreite Filtrat wurde im Vakuum zur Trockene verdampft und schließlich scharf im Vakuum der Ölpumpe

[16] Ber. dtsch. chem. Ges. **76**, 264 (1943).
[17] *Eidebenz*, Arch. Pharmaz. **280**, 60 (1942).
[18] *Fiffeneau* und *Fourneau*, C. R. Acad. Sci. Paris **146**, 699 (1908).

nachgetrocknet. Das amorphe Reduktionsprodukt wurde aus Aceton kristallisiert erhalten. 56,5 g ω-Dimethylamino-methyl-phenylcarbinol-hydrochlorid vom Schmp. 139 – 142°.

ω-Dimethylamino-methyl-phenyl-chlormethan-hydrochlorid (II): 25 g Dimethylamino-methyl-phenylcarbinol-hydrochlorid wurden in eine eisgekühlte Mischung von 63 ccm Chloroform und 50 ccm Thionylchlorid eingetragen, worin sie sofort gelb in Lösung gehen. Die bald darauf einsetzende Kristallisation wurde nach kurzer Zeit durch Zugabe von etwa 1,25 l Äther vermehrt und nach einigem Stehen in Eis isoliert (27,15 g Rohprodukt). Das Rohprodukt wurde in 100 ccm Methanol heiß gelöst und mit 300 ccm Äther gefällt. Das abgesogene Kristallisat wurde mit einem Gemisch von Methanol-Äther 1 : 3 und schließlich mit reinem Äther gewaschen. Man erhielt 23,9 g Chlorhydrochlorid vom Schmp. 203° u. Zers.

$C_{10}H_{15}NCl_2$ Ber. Cl 32,21 Gef. Cl 32,26.

Die Mischprobe mit dem fast gleich hoch schmelzenden ω-Dimethylamino-methyl-phenylcarbinol-acetat-hydrochlorid (vgl. 2. Mitt.[1], Formel V) zeigt eine deutliche Depression auf etwa 180°.

Methylamino-methyl-3-acetoxyphenyl-chlormethan-hydrochlorid (III).

Methylamino-methyl-3-acetoxyphenylcarbinol-hydrochlorid: Zur katalytischen Reduktion des in der 3. Mitt.[1] (Formel VII) beschriebenen Methylamino-3-acetoxy-acetophenon-hydrochlorides wurden 50 g desselben in 500 ccm Wasser suspendiert und mit 8 g 20%igem Palladium-Kohle-Katalysator in einer Wasserstoffatmosphäre bei Zimmertemperatur geschüttelt. Nach ca. 20 Stunden war die Hauptmenge an Gas aufgenommen, der Rest wurde nach zweimaligem Erwärmen des Reaktionsgefäßes auf ca. 70° Luftbadtemp. in weiteren 5 Stunden absorbiert. Die vom Katalysator befreite klare Lösung wurde nun in einem Tieftemperaturverdampfer nach *Jantzen* und *Schmahlfuß*[19] bis zum Sirup (52 g) verdampft und dieser in 200 ccm Chloroform aufgenommen. Die trocken filtrierte Chloroformlösung scheidet ein Kristallisat von verseiftem Methylaminomethyl-3-oxyphenylcarbinol-hydrochlorid in geringer Menge ab, welches abfiltriert wurde. Da es nicht gelang, das vom Chloroform befreite Reduktionsprodukt zur Kristallisation zu bringen, wurde das amorphe Material zur Überführung in das Chlorhydrochlorid benützt.

Methylamino-methyl-3-acetoxyphenyl-chlormethan-hydrochlorid: Zur Chlorierung in der Seitenkette wurden 43,6 g des eben beschriebenen amorphen Carbinolhydrochlorides in etwa 60 ccm Chloroform gelöst und bei 0° mit 26 ccm (ca. 2 Mol) Thionylchlorid versetzt. Nach 3stündigem Stehen wurde der Ansatz in 900 ccm Äther gegossen und die mit Äther durchgeknetete Rohfällung abgesogen. Das Rohprodukt (42 g) wurde in 350 ccm Aceton warm gelöst und die mit einem Zehntel des Gewichtes

[19] Chem. Fabr. **2**, 387 (1929).

an Knochenkohle versetzte filtrierte Lösung stark eingeengt. Die nach einigem Stehen isolierten, mit Aceton und Äther gewaschenen Kristalle (22 g) schmolzen bei 143 – 146°.

$C_{11}H_{15}O_2NCl_2$ Ber. Cl 26,85 Gef. Cl 26,87.

β-Chlor-β-phenyläthylamin-Derivate mit 4-bzw. 3,4-Oxy-substituiertem Kern.

Methylamino-methyl-4-methoxyphenyl-chlormethan-hydrochlorid (V).

Methylamino-4-methoxyacetophenon-hydrochlorid: 47,5 g ω-Chlor-4-methoxyacetophenon[20] wurden allmählich in eine turbinierte Mischung von 200 ccm ca. 40%iger wäßriger Methylaminlösung und 200 ccm Äther so eingetragen, daß eine Innentemp. von 10° unter Kühlung eingehalten wurde. Nach dem Eintragen (½ Stunde) rührte man 35 Minuten nach und ließ darauf nach Zugabe von 50 ccm Äther die Temp. bis 15° ansteigen. Man trennte im Scheidetrichter, ätherte die wäßrige Lösung noch einmal nach und wusch die vereinigten Ätherlösungen mit gesättigter Kochsalzlösung. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat füllte man auf 700 ccm mit Äther auf und leitete nach Zugabe von 35 ccm vergälltem Alkohol unter Kühlung solange trockenes HCl-Gas ein, bis der entstehende Niederschlag sichtlich durch amorphe Abscheidungen verunreinigt zu werden beginnt. Dies ist noch vor dem Erreichen kongosaurer Reaktion der Fall. Das kristalline Hydrochlorid wurde abgesaugt und mit Aceton und Äther gewaschen. Zur Reinigung wurde aus der etwa doppelten Menge vergällten Alkohols umkristallisiert und aus 32 g Rohprodukt ca. 23 g (40% d. Th.) an Aminoketonhydrochlorid vom Schmp. 203° erhalten. Eine nochmalige Kristallisation aus absolutem Alkohol erhöhte den Schmp. auf 211°[21].

Methylamino-methyl-4-methoxyphenylcarbinol-hydrochlorid[22] *(IV):* Zu der aus 4 g Kohle, 16 ccm 2%iger Palladiumchlorürlösung und 10 ccm Wasser bereiteten, darauf vorhydrierten Katalysatorsuspension fügte man die Lösung von 18 g Methlyamino-4-methoxyacetophenon-hydrochlorid in 76 ccm Wasser. Nach 2stündigem Schütteln bei Zimmertemperatur war die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen worden. Das Filtrat des Katalysators wurde im Vakuum verdampft und der Sirup bei 100° im Vakuum der Ölpumpe nachgetrocknet. Die im Trockenrückstand (17,8 g) einsetzende Kristallisation wurde durch Aufkochen mit 40 ccm Aceton weitergeführt und durch Zugabe von 10 ccm Äther vervollständigt. 13,7 g Carbinolhydrochlorid vom Schmp. 120 – 122°.

[20] *Kunckell,* Ber. dtsch. chem. Ges. **30**, 1715 (1897); *Fusco,* Chem. Zbl. **1940 II**, 2883.

[21] *Vosswinkel,* Ber. dtsch. chem. Ges. **45**, 1004 (1912).

[22] *Legerlotz,* Chem. Zbl. **1934 I**, 3086; Zus. zu DRP. 566.578, Chem. Zbl. **1933 I**, 1017.

Methylamino-methyl-4-methoxyphenyl-chlormethan-hydrochlorid (V).

a) *Durch Einwirkung von HCl-gesättigtem Eisessig und Acetylchlorid:* 10 g Methylamino-methyl-4-methoxyphenylcarbinol-hydrochlorid wurden in 40 ccm HCl-gesättigtem Eisessig fast gelöst und 20 ccm Acetlychlorid dazugegeben. Nach eintägigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde abgesaugt und mit Aceton und reichlich Äther gewaschen. Unter Einbeziehung der aus der Mutterlauge erhaltenen Menge erhielt man 10,23 g rein weiße Kristalle vom Schmp. 147°, welche sich nach der Analyse aber nicht als das erwartete Carbinolacetat-hydrochlorid, sondern als das im Titel genannte Chlorhydrochlorid (V) erwiesen.

Zur Analyse gelangte das Reaktionsprodukt ohne weitere Reinigung nach dem Trocknen bei 1 mm und 20° bis zur Gewichtskonstanz.

$C_{10}H_{15}ONCl_2$ Ber. Cl 30,02 Gef. Cl 29,53.

b) *Durch Einwirkung von HCl-gesättigtem Eisessig allein:* 0,5 g Methylamino-methyl-4-methoxyphenylcarbinol-hydrochlorid gingen mit 2 ccm HCl-gesättigtem Eisessig fast in Lösung und schieden darauf alsbald das kristalline Reaktionsprodukt ab. Dieses wurde nach Stehen über Nacht isoliert und mit Aceton und reichlich Äther gewaschen. Das bei 1 mm und 20° zur Konstanz getrocknete Produkt (0,45 g) zeigte einen Schmp. 148° und erwies sich nach der Mischprobe und Analyse als identisch mit dem nach a) erhaltenen Stoff.

$C_{10}H_{15}ONCl_2$ Ber. Cl 30,02 Gef. 29,31.

ω-Aminomethyl-4-acetoxyphenyl-chlormethan-hydrochlorid (VIII).

ω-Amino-4-methoxyacetophenon-hydrochlorid: ω-Chlor-4-methoxyacetophenon wurde nach *Kunckell*[20] dargestellt und aus 300 g Anisol 304 g Chlorketon erhalten. An das Chlorketon wurde nach *Mannich*[23] Hexamethylentetramin angelagert, wobei aus 184,5 g Chlorketon 246,5 g Additionsprodukt gewonnen wurden, von welchen 244 g nach derselben Vorschrift mit alkoholischer Salzsäure gespalten 94,4 g ω-Amino-4-methoxy-acetophenon-hydrochlorid lieferten.

ω-Amino-4-oxyacetophenon-hydrochlorid: Die Verseifung der Methoxygruppe wird am einfachsten mit 66%iger Bromwasserstoffsäure vorgenommen: 58 g ω-Amino-4-methoxyacetophenon-hydrochlorid werden mit 58 ccm 66%iger Bromwasserstoffsäure 3¾ Stunden im Ölbad von 150° unter Rückfluß erhitzt. Nach dieser Zeit ist eine in 30%ige Kalilauge eingetragene Probe klar löslich. Nach dem Stehen über Nacht wird der Ansatz mit 60 ccm Aceton verrieben. Das abgesogene Rohprodukt wurde mit Aceton und Äther gewaschen (57,3 g). Zur Überführung in die Base löste man in 45 ccm heißem Wasser und fällte mit 20 ccm konz. Ammoniak. Die Oxybase wurde mit Eiswasser, schließlich mit Aceton und Äther gewaschen (30 g). – Zur Darstellung des Chlorhydrates wurden 44,7 g

[23] Ber. dtsch. chem. Ges. **44**, 1546 (1911); Arch. Pharmaz. **269**, 581 (1931).

Base in 100 ccm vergälltem Alkohol aufgeschlämmt und heiß mit 45 ccm ca. 6n-alkohol. Salzsäure (kongosaure Reaktion) versetzt. Die Abscheidung des Chlorhydrates wurde durch Zugabe von 150 ccm Aceton erzielt. Das isolierte Salz wurde mit Aceton und Äther gewaschen, 47,7 g vom Schmp. 244°. Für die nachfolgende Hydrierung wurde die ganze Menge aus 1,2 l 95%igem Alkohol unter Kohlezusatz umkristallisiert. Keine merkliche Erhöhung des Schmelzpunktes.

ω-Aminomethyl-4-oxyphenylcarbinol-hydrochlorid[24]*:* Bei der nicht ganz glatten Hydrierung des eben beschriebenen Aminoketonchlorhydrates waren die Ausbeuten an Carbinolhydrochlorid aus unbekannten Gründen schlecht. Aus den nicht zur Kristallisation zu bringenden Mutterlaugen wurde aber nach der Salzacetylierung (s. u.) ein acetyliertes Chlorhydrochlorid desselben Schmelzpunktes gewonnen wie aus dem kristallisierten Carbinolhydrochlorid. 40 g ω-Amino-4-oxyacetophenon-hydrochlorid, gelöst in 200 ccm lauem Wasser, wurden zu der vorhydrierten Katalysatorsuspension (0,5 g Palladium auf ca. 7 g Kohle) gegeben. Da nach 2stündigem Schütteln auch nach dem Erwärmen des Reaktionsgefäßes die Wasserstoffaufnahme sehr träge war, wurde 1 ccm 2%iger Palladiumchlorürlösung zugegeben und so bei gelinder Wärme eine verhältnismäßig raschere Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff erzielt. Das Filtrat wurde im Vakuum zur Trockene verdampft (49 g). Zur Kristallisation wurde in 50 ccm Alkohol gelöst und mit Äther gefällt. 19,7 g ω-Aminomethyl-4-oxyphenylcarbinol-hydrochlorid vom Schmp. 158°.

ω-Aminomethyl-4-acetoxyphenyl-chlormethan-hydrochlorid: 19,2 g ω-Aminomethyl-4-oxyphenylcarbinol-hydrochlorid wurden in 60 ccm HCl-gesättigtem Eisessig unter Kühlung eingetragen und 60 ccm Acetylchlorid dazugegeben. Nach Stehen über Nacht stellte man bei 50° Badtemp. und 20 mm den Trockenrest her (ca. 50 g), dessen beginnende Kristallisation durch Zugabe von 20 ccm Aceton-Äther (1 : 1) und schließlich von 30 ccm Äther vermehrt wurde. Das nach einigem Stehen isolierte Chlorhydrochlorid wurde mit reichlich Äther gewaschen und im Exsikkator zur Gewichtskonstanz getrocknet. 23,9 g Kristalle des ω-Amino-4-acetoxyphenyl-chlormethan-hydrochlorids vom Schmp. 177°.

$C_{10}H_{13}O_2NCl_2$ Ber. Cl 28,35 Gef. Cl 27,62.

Gewinnung weiterer Mengen des eben erwähnten Chlorhydrochlorides aus den nicht kristallisierenden Mutterlaugen des Carbinolhydrochlorides: Die bei 1 mm und 100° Badtemp. getrockneten harzartigen Mutterlaugen (22,4 g) wurden in 60 ccm HCl-Gas-gesättigtem Eisessig unter Schütteln gelöst und unter Kühlung mit 60 ccm Acetylchlorid versetzt. Nach Stehen über Nacht wurden die leicht flüchtigen Bestandteile weitgehend im Vakuum verdampft und die beginnende Kristallisation durch Zugabe eines Aceton-Äther-Gemisches vervollständigt. Das isolierte Produkt wurde mit Äther gewaschen und wog nach dem Trocknen im Exsikkator 21,85 g. Schmp. 176°.

[24] *Mannich,* Arch. Pharmaz. **253**, 193 (1915).

Methylamino-methyl-4-acetoxyphenyl-chlormethan-hydrochlorid (IX).

100 g Methylamino-methyl-4-oxyphenylcarbinol-Base[25] (Sympatol) wurden unter Kühlung mit Eiswasser in 270 ccm HCl-Gas-gesättigtem Eisessig eingetragen und dazu allmählich 270 ccm Acetylchlorid unter weiterer Kühlung zugefügt, wobei völlige Lösung erfolgt und nach kurzem die Eisenchloridreaktion des Ansatzes negativ wird. Man ließ über Nacht bei Zimmertemperatur stehen und saugte am nächsten Tag die reichliche Kristallisation ab, welche mit wenig kaltem Aceton gewaschen wurde (Teil I).

Eine zweite Generation wird durch Einengen der Mutterlaugen bei einer Badtemp. von $65-70^0$ im Vak. von 20 mm bis zum dicken Kristallbrei erhalten, welcher abgesaugt und gleichfalls mit kaltem Aceton gewaschen wurde (Teil II). Zur weiteren Reinigung genügt es, die beiden Teile des Reaktionsproduktes zu vereinigen und mit 200 ccm eiskaltem Aceton zu verreiben. Das isolierte Reaktionsprodukt wurde reichlich mit eiskaltem Aceton und schließlich Äther gewaschen und in einem mit Kalilauge und Kieselgel gefülltem Exsikkator getrocknet und aufbewahrt. 132 g vom Schmp. $177-179^0$.

$C_{11}H_{15}O_2NCl_2$ Ber. N 5,30, Cl 26,85 Gef. N 5,21, Cl 26,90.

Durch Kochen des Methylamino-methyl-4-acetoxyphenyl-chlormethan-hydrochlorides in Alkohol wird das Chlor der Seitenkette gegen den Äthoxyrest ausgetauscht, nach der Analyse aber vermutlich teilweise auch eine Umesterung der Acetoxygruppe bewirkt. 600 mg Chlorhydrochlorid wurden in 10 ccm absol. Alkohol 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der im Vakuum hergestellte Eindampfrest, aus Alkohol-Äther umgelöst, gab 254 mg Kristalle vom Schmp. 181^0 (Mischprobe mit Ausgangsmaterial zeigt Depression).

$C_{13}H_{20}O_3NCl$ Ber. N 5,12, Cl 12,95, C_2H_5O 16,46,
$C_{11}H_{18}O_2NCl$ Ber. N 6,05, Cl 15,30, C_2H_5O 19,42,
Gef. N 5,92, Cl 15,35, C_2H_5O 18,37.

Methylamino-methyl-3,4-diacetoxyphenyl-chlormethan-hydrochlorid (X).

Die Bildung dieser Verbindung aus Adrenalin und Acetylchlorid wurde bereits in der 1. Mitt.[1] erwähnt (s. dort, Formel VII). Durch Einwirkung des Acetylchlorides auf die in flüssigem Schwefeldioxyd suspendierte Base (Salzacetylierung Ausführungsform A) konnte die Ausbeute an diesem Chlorhydrochlorid auf ca. 40% gesteigert werden (Versuch a). – Eine präparativ brauchbare Methode vermittelt aber erst die Ausführungsform B der Salzacetylierung mit HCl-Gas-gesättigtem Eisessig und Acetylchlorid (Versuch b).

a) 5,49 g rac. Adrenalinbase wurden in einer Mischung von 15 ccm flüssigem Schwefeldioxyd und 15 ccm Acetylchlorid, die in einem Kältegemisch gehalten wurde, eingetragen. Nach 4 Stunden Stehen ist bei gelegentlichem Umschütteln fast alle Substanz in Lösung gegangen und

[25] *Legerlotz*, Chem. Zbl. **1929 I**, 1048; **1930 I**, 586; **1931 I**, 1518; **1934 I**, 1885, 2490.

nach 6 Stunden ist die Eisenchloridreaktion einer verdampften Probe nicht mehr grün. Nach 30stündigem Stehen wurde aufgearbeitet und die leicht flüchtigen Anteile bei 20° und 10 mm vertrieben. Die im Vakuum über Kalilauge und Silicagel getrocknete Salzmasse wurde mit Essigester verrieben, abgesogen und mit Essigester und Äther gewaschen. Dann wiederholte man das Digerieren mit Aceton und erhielt so 6,12 g vom Zersetzungspunkt 140°. Zur Umkristallisation wurde in 30 ccm Methanol gelöst, die Lösung bei möglichst tiefer Temperatur im Vakuum bis zur beginnenden Kristallisation eingeengt, 20 ccm Essigester zugesetzt und weiter im Vakuum verdampft, bis ein dicker Kristallbrei resultierte. Nach vollständiger Kristallisation wurde das isolierte Produkt mit eiskaltem Essigester und Äther gewaschen. 4,66 g Kristalle, die, in gleicher Weise nochmals umgelöst, 4,0 g reines Methylamino-methyl-3,4-diacetoxyphenyl-chlormethan-hydrochlorid vom Schmp. 188° ergaben.

$C_{13}H_{17}O_4NCl_2$ Ber. Cl 22,91 Gef. Cl 21,41.

b) 10 g rac. Adrenalinbase wurden im Verlauf einer Stunde in 40 ccm HCl-gesättigtem Eisessig bei 20° unter Schütteln eingetragen. Nach weiterem 3stündigen Schütteln war Lösung erzielt. Man kühlte mit Eiswasser, versetzte mit 40 ccm Acetylchlorid und ließ 3 Tage bei 0° stehen. Darauf wurden die leicht flüchtigen Anteile des Ansatzes bei einer Badtemp. von 45° und 15 mm vertrieben und die beginnende Kristallisation durch Ätherzusatz vervollständigt. Das isolierte Rohprodukt wurde mit Äther gewaschen und aus Methanol-Essigester bei möglichst niederer Temperatur in der oben beschriebenen Weise umgelöst. Man erhielt 13,82 g vom Schmp. 184° (78% d. Th.), identisch mit dem eben erwähnten Chlorhydrochlorid.

Eigenschaften des Chlorhydrochlorides: Die Verbindung ist zunehmend schwerer löslich in Methanol, Alkohol, Aceton, Essigester und Äther. Eine in Methanol unter Zusatz von wenig $KHCO_3$ erwärmte Probe gibt eine tiefviolette Eisenchloridreaktion. In absolut trockener Atmosphäre ist das Salz anscheinend unbegrenzt haltbar. In einem Schliffglas aufbewahrt, wurde aber nach einmonatigem Stehen deutliche Entwicklung von Salzsäure- und Essigsäuredämpfen beobachtet und der Schmelzpunkt der eine beginnende Eisenchloridreaktion zeigenden Kristalle war um etwa 10° gesunken.

Die frisch bereitete wäßrige Lösung der Kristalle reagiert kaum sauer auf Lackmus. Nach 44stündigem Stehen ist die Lösung noch wasserhell, reagiert aber nun auch auf Kongo deutlich sauer, während die Eisenchloridreaktion noch negativ ist. Vermutlich tritt vor der Verseifung der Acetoxygruppen die Hydrolyse des Chloratoms der Seitenkette ein.

Isopropylamino-methyl-3,4-diacetoxyphenylchlormethan-hydrochlorid (XI).

Zur Darstellung dieses Chlorhydrochlorides mußte das Isopropylamino-methyl-3,4-dioxyphenylcarbinol-sulfatdihydrat[26] („Aludrin") in das nicht kristallisierende Hydrochlorid verwandelt werden: 27,83 g Carbinol-

[26] *Scheuing* und *Thomae*, DRP. 723.278.

sulfatdihydrat wurden in 125 ccm heißem Wasser gelöst, die Lösung mit verdünnter Salzsäure bis auf eben kongosaure Reaktion gebracht und mit der berechneten Menge heißer Bariumchloridlösung (12,2 g $BaCl_2 \cdot 2H_2O$ in 125 ccm heißem Wasser) gefällt. Man filtrierte unter Kohlezusatz und verdampfte das klare Filtrat bei 100° und 20 mm und trocknete schließlich den Sirup bei 1 mm. 22,77 g amorphes Hydrochlorid des Aludrins.

22,29 g des amorphen Chlorhydrates wurden durch 2stündiges Schütteln mit 60 ccm HCl-Gas-gesättigtem Eisessig in Lösung gebracht. Dann wurden unter Kühlung 60 ccm Acetylchlorid allmählich zugegeben. Nach 1stündigem Schütteln bei Zimmertemperatur ist die Eisenchloridreaktion einer verdampften Probe nicht mehr grün. Nach Stehen über Nacht wurden die leicht flüchtigen Anteile bei 40° und 15 mm und schließlich bei 1 mm vertrieben. 43,76 g Sirup, der mit 25 ccm Aceton verrieben, spontan kristallisierte. Nach Stehen in Eis wird abgesaugt und mit wenig Aceton gewaschen. Unter Einbezug der aus der Mutterlauge noch gewonnenen geringen Anteile erhält man 23,3 g an Exsikkatortrockenem, analysenreinem Produkt vom Schmp. 170 – 172° (67% d. Th.).

$C_{15}H_{21}O_4NCl_2$ Ber. N 4,00, Cl 20,24 Gef. N 4,05, Cl 20,55.

Die Verbindung ist nur in völlig trockener Atmosphäre haltbar.

Bimolekulare Reaktionsprodukte von β-Chlor-β-(4- bzw. 3,4-Oxy-)phenyl-äthylamin-Derivaten. Vermutliches 2,5-Bis-(3,4-dioxyphenyl-)hexahydro-N-methylpyrazin (XIIIa).

23 g Methylamino-methyl-3,4-dioxyphenyl-chlormethan-hydrochlorid (X) wurden mit 48 ccm Methanol und 48 ccm Diäthylamin 2 Stunden im Ölbad von 125° unter Rückfluß erhitzt. Darauf verdampfte man im Vak. von 20 mm bei 80° Badtemp. bis zum Trockenrest. Dieser wurde mit 15 ccm einer Mischung von konzentrierter Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung (1 : 1) verrieben, wobei sofort die Abscheidung des fein kristallinen, schwer löslichen Hydrochlorides einsetzte. Nach Stehen über Nacht wird abgesaugt und der Reihe nach mit wenig Eiswasser, Alkohol, Aceton und schließlich Äther gewaschen. 10,62 g Kristalle des Hydrochlorides (XIII) vom Zersetzungspunkt 298° (74% d. Th.).

Zur Analyse wurden 740 mg aus 20 ccm heißem Wasser unter Filtration und Einengen umgelöst. 517 mg vom Schmp. 300 – 305° unter Zersetzung.

$C_9H_{12}O_2NCl$ Ber. C 53,62, H 6,00, N 6,95, Cl 17,59,
Gef. C 53,83, H 5,78, N 7,16, Cl 17,70.

Im Wasser von 20° ist die Verbindung zu ca. 2% löslich, reagiert sauer auf Lackmus und zeigt in dieser Lösung eine tiefgrüne Reaktion mit Eisenchlorid, wodurch der Brenzkatechinteil nachgewiesen wird. Eine warm bereitete Lösung des Chlorhydrates gibt mit wäßriger Pikrinsäure versetzt im Gegensatz zum Adrenalin ein in Wasser schwer lösliches Pikrat. Es ist leicht löslich in Aceton, weniger in Methanol und Äther und zersetzt sich nach bei 230° beginnender Braunfärbung bei 250°.

Versuch der quantitativen Hydrierung des Hydrochlorides vom Schmp. 300 – 305°.

a) In Wasser an Palladium-Kohle: 403 mg Hydrochlorid (XIII) wurden in einer Wasserstoffatmosphäre mittels der Fallvorrichtung einer Allglasapparatur zu 600 mg in 40 ccm Wasser vorhydriertem Palladium-Kohle-Katalysator (50 mg Metall) fallen gelassen. Während einer halben Stunde Schütteln bei Zimmertemperatur erfolgte keine Aufnahme, nach 1stündigem Erwärmen des Reaktionsgefäßes auf 60° Badtemp. war nur eine Aufnahme von 4 ccm festzustellen. 264 mg unverändertes Ausgangsmaterial ließen sich leicht regenerieren.

b) In Wasser an PtO_2: In ähnlicher Weise wie vorhin beschrieben wurden 407 mg Substanz an 51 mg in 40 ccm Wasser ausreduziertem PtO_2 zu hydrieren versucht. In der Kälte trat keine Aufnahme ein, nach dem Erwärmen des Reaktionsgefäßes wurde ein sehr langsamer Verbrauch beobachtet, gleichzeitig aber eine Trübung durch Ausfall in der Lösung. Wir nehmen an, daß allmählich eine Hydrierung der Benzolkerne einsetzt und gleichzeitig evtl. eine Reduktion der phenolischen Gruppen.

Andere Bildungsweisen des Hydrochlorides vom Schmp. 300 – 305° (XIII a).

a) Mit Pyridin: 322 mg Methylamino-methyl-3,4-diacetoxyphenyl-chlormethan-hydrochlorid (X) wurden in 2,5 ccm Pyridin im Bad von 115° nach kurzem Erwärmen gelöst und noch eine Stunde weiter erhitzt. Der im Vakuum hergestellte Trockenrest wird mit 2 ccm einer Mischung von konzentrierter Salzsäure und Kochsalzlösung (1:1) verrieben. Die wie beim Hauptversuch isolierten Kristalle (wenige Milligramm) schmolzen bei 299°. Nach der Mischprobe identisch mit dem Chlorhydrat vom Schmp. 300 – 305°. Bei kürzerer Einwirkung und geänderter Aufarbeitung wurde seinerzeit ein anderes Reaktionsprodukt gefaßt[1].

b) Mit Pyridin und Diäthylamin: Beim Versuch, das im Hauptversuch verwendete Methanol durch Pyridin zu ersetzen, trat wohl mit Diäthylamin eine bedeutende Erhöhung der Ausbeute gegenüber dem eben beschriebenen Pyridinversuch a) ein, ohne daß aber die Ausbeute des Hauptversuches verbessert werden konnte. 322 mg Chlorhydrochlorid (X) wurden mit 1 ccm Pyridin und 1 ccm Diäthylamin eine Stunde bei 110 – 115° Badtemp. erhitzt. Der, wie vorhin beschrieben, aufgearbeitete Eindampfrest lieferte 93 mg des Chlorhydrates (XIII a).

c) Mit konzentriertem Ammoniak: 966 mg Chlorhydrochlorid (X) wurden in 10 ccm konzentriertem Ammoniak eingetragen und eine Stunde unter Rückfluß gekocht. Ein vorübergehend ausgeschiedenes Harz verwandelt sich in ein Öl, welches auch schließlich in Lösung geht. Der wie üblich hergestellte und aufgearbeitete Trockenrest ergab 185 mg Kristalle des Hydrochlorides (XIII) vom Schmp. 299°, die sich nach der Mischprobe als identisch mit dem Produkt des Hauptversuches erwiesen.

d) Mit Kaliumbikarbonat (Kaliumkarbonat): 966 mg Chlorhydrochlorid (X) wurden in 10 ccm halb gesättigter Kaliumbikarbonatlösung bei Zimmertemperatur eingetragen. Dabei schied sich ein helles Harz ab. Man kochte

darauf ca. 10 Minuten, wobei unter allmählicher Dunkelfärbung das Harz zunächst in Lösung ging, alsbald aber sich das Reaktionsprodukt aus der Lösung wieder abschied. Nach dem Abkühlen auf 0° wurde abgesaugt und mit wenig Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wurde sofort mit kochsalzgesättigter Salzsäure (1 : 1) durch Verreiben in der Reibschale in das Hydrochlorid übergeführt. 143 mg vom Schmp. 298° nach der Mischprobe identisch mit dem Chlorhydrat vom Schmp. 300 – 305° (XIIIa).

Darstellung der dem Chlorhydrat vom Schmp. 300 – 305° entsprechenden Base (XIIIa). 3,18 g des Chlorhydrates wurden in 175 ccm heißem Wasser gelöst und die Base mit 14 ccm 10%iger Sodalösung ausgefällt. Die langsam einsetzende Kristallisation wird durch Kühlung auf 0° vervollständigt, abgesaugt, mit Eiswasser gewaschen und im Vakuum bis zur Konstanz getrocknet. 2,42 g vom Schmp. 233 – 236° (u. Zers.) entsprechend 93% d. Th. Die Base ist ziemlich gut löslich in Methanol und heißem Essigester, schwerer in Aceton, noch schwerer in Äther und Benzol. Durch Behandlung mit kochsalzgesättigter Salzsäure (1 : 1) kann aus ihr wieder das Chlorhydrat vom Schmp. 300° erhalten werden. Bei einem Versuch, die Base im Hochvakuum zu destillieren, trat völlige Zersetzung ein.

Acetylderivat der Base vom Schmp. 236° (XIIIb). 4,0 g Base (XIII) wurden mit 16 ccm Essigsäureanhydrid 2 Stunden im Ölbad von 150° erhitzt, wobei sofort klare Lösung eintrat. Der nach dem Verdampfen des Essigsäureanhydrids im Vakuum hergestellte Eindampfrest zeigte beginnende Kristallisation. Zur Entwicklung derselben wird mit reichlich Äther aufgekocht, der Äther etwas verdampft und dann kaltgestellt. Das isolierte Produkt wurde mit Äther gewaschen. 4,54 g vom Schmp. 203 – 205°.

Zur Analyse wurden 500 mg in 5 ccm heißem Dioxan gelöst, filtriert und mit ca. 5 ccm heißem Wasser gefällt. Die isolierte Kristallisation wurde mit Aceton und Äther gewaschen und bei 1 mm konstant getrocknet. 375 mg vom Schmp. 204 – 206°.

$C_{26}H_{30}O_8N_2$ Ber. N 5,62 Gef. N 5,58.

Infolge der Eigenschaft der acetylierten Verbindung, im Gegensatz zur Base sublimierbar, bzw. destillierbar zu sein, ergibt sich für kleine Mengen eine bequemere Darstellungsmethode: 200 mg der Base wurden mit 2 ccm Essigsäureanhydrid 2 Stunden im Bad von 140° erhitzt. Der bei 20 mm hergestellte Eindampfrest war kristallin und destillierte im Kugelrohr bei einer Luftbadtemp. von 210° und 10^{-3} mm als fast farbloses Öl, das bald darauf kristallisierte. Schmelzpunkt und Mischprobe zeigten die Identität des Kristallisates mit dem beschriebenen Acetylderivat vom Schmp. 206° (XIIIb).

Zur orientierenden Ermittlung der Molgröße wurde ein Gemisch gleicher Teile des 3, 4, N-Triacetyl-3, 4-dioxyphenyl-methyl-vinylamins (s. 1. Mitt., Formel III) und des eben beschriebenen Acetylderivates (XIIIb) der Destillation im Hochvakuum unterworfen. Während das Triacetylderivat bei einer Luftbadtemp. von 170° als Öl nach außen destillierte, sublimierte das Acetat langsam bei etwa 190°.

Rückverseifung der Acetylverbindung vom Schmp. 206° zum Hydrochlorid (XIIIa): 498 mg des Acetylproduktes wurden mit 5 ccm 0,5n-HCL

2 Stunden im CO_2-Strom auf 130° Badtemp. erhitzt. Es wurde bis zur Salzmasse abverdampft und diese mit wenig Eiswasser verrieben. Man erhielt 358 mg Hydrochlorid vom Schmp. 305° der Verbindung (XIII a). Mischprobe.

Chlorhydrat der Acetylverbindung vom Schmp. 206° (XIII b): 536 mg der Acetylverbindung wurden in Chloroform gelöst und mit ätherischer Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt. Die erscheinende Kristallisation wurde durch Äther vermehrt, isoliert und mit Äther gewaschen. 598 mg vom Schmp. 235 – 238°. Die wäßrige Lösung des Hydrochlorides reagiert schwach sauer auf Kongopapier, beim Kochen derselben tritt aber weder Abscheidung noch Trübung ein. Mit Eisenchlorid zeigt sich keine Farbreaktion. Natriumpikratlösung ruft aber in der wäßrigen Lösung einen Niederschlag hervor. Nach Zersetzung des Hydrochlorides mit Kaliumbikarbonat kann durch Chloroformextraktion das unveränderte Acetat vom Schmp. 206° rückgewonnen werden. Eine Analyse des Chlorhydrates langte infolge der Kriegsverhältnisse leider nicht ein, doch dürfte die Analyse des unten beschriebenen Chlorides der Acetylverbindung (XII b), welches in ähnlicher Weise hergestellt wurde, genügend Beweis sein, daß auch in dem eben beschriebenen Salz ein Bishydrochlorid vorliegt.

Zur Basizität des Acetylderivates vom Schmp. 206° (XIII b): Gelegentlich eines Acetylierungsversuches wurde beobachtet, daß sich das Acetylderivat sowohl mit halbnormaler Säure einer Chloroformlösung entziehen läßt, als auch aus der sauren Lösung wieder mit Chloroform rückgeschüttelt werden kann. Danach ist das Acetylderivat als schwach basisch zu bezeichnen. Bezüglich weiterer qualitativer Versuche zur Beurteilung der Basizität vgl. die parallel durchgeführten Versuche mit den 3 Acetylverbindungen dieser Formelreihe XII, XIII u. XIV bei der letztgenannten Verbindung.

Sättigungszustand des Acetylderivates vom Schmp. 206° (XIII b): Zur qualitativen Beurteilung verglichen wir das Verhalten des Acetylderivates mit zwei aus der 1. Mitt.[1] bekannten Verbindungen, und zwar dem 3, 4, N-Triacetoxy-phenyl-vinyl-methylamin Schmp. 112° (Formel III) und dem 3, 4, N-Triacetyl-adrenalon (Formel VI). Kaliumpermanganat in Acetonlösung wird von unserem Acetylderivat sehr langsam verbraucht, während das Olefin (Schmp. 112°) sehr rasch, das Adrenalonderivat hingegen gar nicht reagierte. Im Einklang damit gab Tetranitromethan mit dem zu untersuchenden Acetylderivat eine gelborange Färbung, während das Olefin sich tiefbraun färbte und das Adrenalonderivat farblos blieb.

Ein Versuch zur quantitativen Hydrierung des Acetylderivates gab den qualitativen Untersuchungen entsprechend keine Wasserstoffaufnahme: 507 mg Substanz wurden in derselben Apparatur, wie beim Chlorhydrat (XIII a) beschrieben, an 600 mg Palladium-Kohle-Katalysator in Eisessiglösung zu hydrieren versucht. Auch nach dem Erwärmen des Reaktionsgefäßes zeigte sich keine Wasserstoffaufnahme.

O-Methylderivat der Base vom Schmp. 236° (XIII c).

a) *Darstellung mit Diazomethan:* 2,5 g Base (XIII a) wurden in 30 ccm Methanol aufgeschlämmt, mit der aus 5 ccm Nitrosomethylurethan, 7 ccm

25%iger methylalkohol. Kalilauge und 250 ccm Äther dargestellten Diazomethanlösung versetzt und 12 Tage bei 0° aufbewahrt, wobei gelegentlich umgeschüttelt wurde. Nach dieser Zeit war noch immer etwas Diazomethan vorhanden, zu dessen Umsetzung wir kurz aufkochten. Nach dem Erkalten trennte man von 1,13 g vermutlich nicht umgesetzten Kristallen und verdampfte das Filtrat. 850 mg Reaktionsprodukt wurden aus Äther unter Druck umkristallisiert und 330 mg Kristalle des Methyläthers (XIII c) vom Schmp. 180 – 181° erhalten.

Zur Analyse wurde die Verbindung bei 2×10^{-3} mm und einer Badtemp. von 170° sublimiert, wodurch sich aber der Schmelzpunkt der Kristalle nicht veränderte. Das Molgewicht des Methyläthers wurde nach *Pirsch*[27]) in Pinendibromid (molare Depression 80,9°) bestimmt:

$C_{22}H_{30}O_4N_2$ Ber. N 7,25, CH_3O 32,12, Molgewicht 386,48,
Gef. N 7,25, CH_3O 32,00, 31,64, Molgewicht 356.

Versuche, die schwer lösliche Base in mit Natriummethylat versetzter amylalkoholischer Lösung durch Zugabe von Nitrosomethylurethan mit Diazomethan in statu nascendi zu methylieren, brachten uns keinen Erfolg.

b) *Darstellung mit Phenyltrimethylammoniumchlorid:* 990 mg Base (XIII a), gelöst in einer Mischung von 6 ccm 2n-Kalilauge und 6 ccm absol. Alkohol, wurden mit 2,06 g Phenyltrimethylammoniumchlorid und 5 ccm Toluol im Stickstoffstrom auf eine Badtemp. von 120° erhitzt. Im Laufe von 3/4 Stunden wurde siebenmal je 5 ccm Toluol nachgegeben, zum Ersatz des abdestillierten. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz zwischen 15 ccm 1n-Salzsäure und Äther verteilt und die kongosaure Lösung dreimal ausgeäthert. Die hierauf mit 10 ccm 10%iger Natronlauge alkalisierte wäßrige Lösung gab an Äther den Methyläther ab. 202 mg Rohprodukt, welches nach dem Digerieren mit einem Gemisch von Äther und niedrig siedendem Petroläther (1:1) die reinen Kristalle vom Schmp. 178 – 180° lieferte. Die Mischprobe mit dem nach a) mit Diazomethan erhaltenen Methyläther zeigte die Identität der beiden Verbindungen.

Vermutliches 2,5-Bis-(4-oxyphenyl-)hexahydro-N,N-dimethyl-pyrazin (XII).

20 g Methylamino-methyl-4-acetoxyphenyl-chlormethan-hydrochlorid (IX) wurden mit 60 ccm Methanol und 31 ccm Diäthylamin (ca. 4 Mol) 1 1/4 Stunden im Bad von 115° erhitzt. Die braun gefärbte Lösung wird im Vakuum bis zum kristallinen Trockenrest abgedampft und dieser mit 16 ccm verdünnter, kochsalzgesättigter Salzsäure (1:1) verrieben. Nach 4stündigem Stehen bei 0° wurde abgesaugt und mit Eiswasser, Aceton und Äther gewaschen. Das im Vakuum getrocknete Hydrochlorid wog 11,97 g und zeigte einen Schmp. von 299° (u. Z.). Ausbeute 85% d. Th., im Durchschnitt mehrerer Versuche 80%.

Zur Analyse wurden 1,19 g des Chlorhydrates aus 40 ccm heißem Wasser unter Filtration umkristallisiert. Man erhielt 0,7 g vom Schmp. 303°.

$C_{18}H_{24}O_2N_2Cl_2$ Ber. N 7,55, Cl 19,10 Gef. N 7,55, Cl 19,05.

[27]) Ber. dtsch. chem. Ges. **68**, 67 (1935).

Die Mischprobe mit dem sehr ähnlich schmelzenden Chlorhydrat der um zwei Hydroxylgruppen reicheren Base (XIII a) zeigte keine Depression. — Die wäßrige Lösung des Chlorhydrates reagiert sauer auf Lackmus und gibt mit Natriumpikratlösung einen Niederschlag, der aber nicht näher untersucht wurde. Die 1%ige wäßrige Lösung setzt nach einigem Stehen bei 20° das Hydrochlorid wieder ab.

Darstellung des Chlorhydrates vom Schmp. 303° (XII a) aus dem amorphen Reaktionsprodukt von HCl-gesättigtem Eisessig und Methylaminomethyl-4-oxyphenylcarbinol-Base: 20 g der Base wurden in 150 ccm HCl-gesättigtem Eisessig (1 ccm = ca. 0,08 g HCl) eingetragen und die Lösung über Nacht bei Zimmertemperatur belassen. Der darauf im Vakuum hergestellte Eindampfrest (70° u. 1 mm, Endgewicht 32,0 g) war ein Sirup, der nicht kristallisiert werden konnte. Man löste daher mit 40 ccm Methanol und versetzte anfänglich unter Kühlung mit 50 ccm Diäthylamin. Anschließend wurde 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der bei 20 mm hergestellte Trockenrest wurde mit 40 ccm kochsalzgesättigter Salzsäure (1 : 1) verrieben und nach einigem Stehen die geringe Kristallisation wie oben beschrieben isoliert. 1,2 g Kristalle vom Schmp. 298°, die bei der Mischprobe mit dem wie vorstehend dargestellten Chlorhydrat vom Schmp. 303° keine Depression zeigten. — (Aus den Mutterlaugen fielen noch 1,12 g Kristalle an, die nach dem Waschen mit Alkohol und Trocknen einen Schmp. von 290° zeigten und nach dem Beimischen einer gleichen Menge des Chlorhydrates vom Schmp. 303° bei 255° schmolzen, also sich sicher verschieden von diesem erwiesen.)

Darstellung der dem Chlorhydrat vom Schmp. 303° entsprechenden Base (XII a). 11,26 g Chlorhydrat wurden in 390 ccm heißem Wasser gelöst und langsam mit 55 ccm 10%iger Sodalösung versetzt. Man ließ die in schönen Kristallen erscheinende Base durch Stehen bei 0° über Nacht sich völlig abscheiden, saugte ab und wusch mit Eiswasser. Nach dem Trocknen im Vak. bei 100° wurden 8,87 g der Base vom Schmp. 264° u. Z. erhalten (98% d. Th.).

Acetylderivat der Base vom Schmp. 264° (XII b). 4,0 g Base und 12 ccm Essigsäureanhydrid wurden im Ölbad von 150° 2 Stunden erhitzt. Der im Vakuum hergestellte Eindampfrückstand kristallisierte und wurde mit reichlich Äther aufgekocht. Nach Vervollständigung der Kristallisation wurde abgesaugt und mit Äther gewaschen. 3,0 g vom Schmp. 205°.

Zur Analyse wurde in 90 ccm Aceton unter Filtration gelöst und zur Abscheidung das Aceton weitgehend abgedampft. Die isolierten Kristalle wurden mit einem Gemisch von Aceton und Äther gewaschen und bei 1 mm zur Konstanz getrocknet. 2,77 g vom Schmp. 207–208°.

$C_{22}H_{26}O_4N_2$ Ber. N 7,33 Gef. N 7,94.

(Für ein Triacetylderivat, abgeleitet von einer Verbindung der Formel 3, s. S. 88, $C_{24}H_{28}O_5N_2$ würde sich ein N-Gehalt von nur 6,60 berechnen.)

Chlorhydrat der Acetylverbindung vom Schmp. 207 – 208° (XII b): 380 mg des Acetylderivates wurden in 15 ccm Aceton gelöst und in Gegenwart

von Methylorange mit $^1/_{10}$n-HCl vorsichtig versetzt. Es trat bereits bei 14 ccm ein Farbumschlag ein, man gab aber die berechnete Menge von 19,9 ccm zu, versetzte mit Kohle und verdampfte das Filtrat. Der kristalline Eindampfrest wurde mit Aceton aufgekocht und mit Äther versetzt. 280 mg Kristalle, die mit eiskaltem Aceton und Äther gewaschen wurden. Schmp. 262 – 264°.

Zur Analyse wurde aus 20 ccm Methanol unter Filtration und Ätherzusatz umgelöst, wodurch sich der Schmelzpunkt aber kaum veränderte.

$C_{22}H_{26}O_4N_2 \cdot 2HCl$ Ber. N 6,15, Cl 15,57 Gef. N 6,38, Cl 15,95.

Die wäßrige Lösung des Salzes reagiert auf Lackmus sauer, nicht hingegen auf Kongo.

O-Methylderivat der Base vom Schmp. 264° (XIIc).

a) *Methylierung mit Diazomethan in statu nascendi:* 1,11 g Base wurden in 12 ccm Amylalkohol und 3,39 ccm 2,2n-Natriummethylat-Lösung mit 50 mg Pottasche versetzt und während eines Tages die Lösung von 3 ccm Nitrosomethylurethan ad 10 ccm Amylalkohol in drei Anteilen zugegeben. Nach Stehen über Nacht wurde aufgearbeitet. Man versetzte mit warmem Benzol und schüttelte zweimal mit 10%iger Natronlauge aus. Der Benzollösung wurde nun die Methylbase durch dreimaliges Schütteln mit je 20 ccm n-HCl entzogen und darauf nach dem Alkalisieren mit starker Lauge wieder in warmes Benzol getrieben. Man erhielt 815 mg Eindampfrest, welcher aus Alkohol-Äther umkristallisiert wurde. Die erhaltenen 430 mg wurden zur Analyse aus reichlich Aceton umgelöst, wodurch sich der Schmp. von 176° auf 180—181° erhöhte (XIIc).

Das Molgewicht des Methyläthers wurde nach *Pirsch* in Pinendibromid bestimmt:

$C_{20}H_{26}O_2N_2$ Ber. N 8,58, CH_3O 19,01, Molgewicht 326,43,
Gef. N 8,20, CH_3O 18,32, Molgewicht 298.

Hydrochlorid des Methyläthers vom Schmp. 181°: 300,5 mg des Methyläthers wurden in 12 ccm absol. Alkohol warm gelöst und unter Zusatz von Methylorange mit $^1/_{10}$n-Salzsäure titriert. Nach dem Zusatz von 9 ccm (Monohydrochlorid) war noch kein Umschlag zu sehen, wohl hingegen, als insgesamt 13 ccm zugegeben waren. Man versetzte schließlich noch mit dem Rest der zur Bildung des Bishydrochlorides notwendigen Menge (total 18,4 ccm), gab zur Entfärbung etwas Kohle zu und verdampfte das Filtrat zur Trockene. Nach dem Verreiben mit Aceton-Äther in der Wärme konnte man 350 mg Kristalle vom Schmp. 266° (u. Z.), das sind 96% d. Th. der für ein Bishydrochlorid berechneten Menge, isolieren. Die in Wasser ziemlich leicht lösliche Verbindung reagiert gegen Lackmuspapier deutlich sauer, gegen Kongopapier neutral und zeigt ein p_H von 3,5 gegen Lyphanpapier. Umkristallisation aus der etwa 40fachen Menge Methanol vermag den Schmelzpunkt der Verbindung nicht zu erhöhen. – Eine Analyse dieser Substanz langte leider nicht ein.

b) *Methylierung mit Phenyltrimethylammoniumchlorid:* 14,9 g Base wurden in 50 ccm heißem, absolutem Amylalkohol suspendiert, 45,5 ccm 2,2n-Natriummethylat-Lösung zugegeben und das Gemisch bis zur klaren

Lösung erwärmt. Darauf setzte man 17,2 g Phenyltrimethylammoniumchlorid zu und erhitzte im Ölbad von 160°, wobei der am absteigenden Kühler abdestillierte Amylalkohol fortlaufend durch frisch zutropfenden absoluten Amylalkohol ersetzt wurde. Insgesamt wurden so im Laufe von 13 Stunden etwa 650 ccm Amylalkohol abdestilliert. Der im Vak. von 20 mm, schließlich 1 mm hergestellte Trockenrest wog 22,5 g. Man nahm ihn in ca. 150 ccm n-HCl in der Wärme auf. Die salzsaure Lösung wurde dreimal mit Äther ausgeschüttelt und darauf in 150 ccm etwa 2n-Natronlauge eingetragen. Die Abscheidung wurde möglichst rasch mit heißem Essigester aufgenommen und die Auszüge ständig warm gehalten, mit Natriumsulfat getrocknet und verdampft. 14,86 g Trockenrest. Dieser wurde aus 200 ccm absol. Alkohol unter Kohlezusatz umgelöst und ergab 6,3 g noch nicht ganz reinen Methyläther vom Schmp. 173°, welche nach nochmaliger Kristallisation unter Kohlezusatz aus demselben Lösungsmittel 5 g Kristalle des reinen Methyläther vom Schmp. 180° gaben. Die Mischprobe mit dem nach a) erhaltenen Präparat zeigte die Identität der beiden Verbindungen. Die Methylätherbase ist in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln ziemlich schwer löslich, besonders in Äther und Petroläther, besser hingegen in Essigester, Alkohol, Aceton und Benzol.

Gewinnung weiterer Mengen des kristallinen Methyläthers durch Nachmethylierung mit Diazomethan: Die Mutterlaugen der wie vorstehend erhaltenen kristallinen Methylbase wurden verdampft und zur Entfernung von evtl. vorhandenem Dimethylanilin mit Wasserdampf behandelt. Der Rückstand wurde mit Essigester isoliert und so 6,7 g nicht kristallines Harz der neutralen Fraktion erhalten, welches wahrscheinlich im wesentlichen aus Monomethyläther bestehen muß, welcher mit Essigester infolge der Hydrolyse des Natriumsalzes der alkalischen Lösung entzogen wurde; denn die Methylierung dieser im Gegensatz zur Ausgangsbase leicht in Methanol löslichen Anteile mit Diazomethan ergab den kristallinen Dimethyläther vom Schmp. 181°. 6,7 g Harz wurden in 10 ccm Methanol gelöst und mit der aus 6 ccm Nitrosomethylurethan, 9 ccm 25%iger methylalkohol. Kalilauge und 250 ccm Äther bereiteten Diazomethanlösung versetzt. Nach 3tägigem Stehen wurde der Überschuß an Diazomethan abdestilliert und der Trockenrest aus Alkohol unter Zugabe von etwas Kohle umgelöst. Man erhielt 2,77 g des Dimethyläthers vom Schmp. 176°, die nach nochmaliger Kristallisation den reinen Methyläther ergaben. — Insgesamt wurden durch beide Methylierungsmaßnahmen etwa 54% d. Th. an Dimethyläther erhalten.

c) *Bildung des Methyläthers vom Schmp. 181° (XII c) aus Methylaminomethyl-4-methoxyphenyl-chlormethan-hydrochlorid (V).* 2,36 g des obengenannten Chlorhydrochlorides wurden mit 5 ccm Diäthylamin und 5 ccm Methanol 2 Stunden im Bade von 115° unter Rückfluß erhitzt. Der im Vakuum hergestellte Trockenrest wurde mit 50%iger Kaliumkarbonatlösung übergossen und die Abscheidung mit Äther aufgenommen. 2,0 g Ätherextrakt, welcher auf Impfen jedoch nicht kristallisierte. Zur Isolierung des nur in kleiner Menge gebildeten Methyläthers der Formel XII c mußte

im Hochvakuum destilliert werden. Während die bei einer Luftbadtemp. von 100 – 110° übergehende Fraktion ein leicht bewegliches, wasserhelles Öl vorstellte (860 mg), war die bei 150 – 200° erhaltene Fraktion bedeutend viskoser. Aus ihr ließen sich durch Ätherkristallisation wenige Milligramm von bei 181° schmelzenden Kristallen isolieren, welche nach der Mischprobe mit dem nach a) oder b) erhaltenen Dimethyläther identisch sind.

Vermutliches 2,5-Bis-(4-oxyphenyl-)hexahydro-pyrazin (XIV).

21,85 g Amino-methyl-4-acetoxyphenyl-chlormethan-hydrochlorid vom Schmp. 177° (VIII) wurden in 44 ccm Methanol eingetragen und nach dem Zusatz von 44 ccm Diäthylamin die erhaltene Lösung 2 Stunden im Bad von 125° unter Rückfluß gekocht. Der im Vakuum hergestellte Trockenrest wurde mit 25 ccm kochsalzgesättigter Salzsäure (1 : 1) verrieben und die erhaltene Kristallisation nach Stehen über Nacht isoliert. Man wusch mit wenig Eiswasser und Alkohol, schließlich Aceton und Äther und trocknete im Vakuum konstant. 3,50 g Kristalle (23% d. Th.) vom Schmp. 333° u. Z.

Zur Analyse wurde eine Probe in der etwa 50fachen Menge kochenden Wassers gelöst, filtriert und zur Kristallisation eingeengt. Der Schmelzpunkt war aber nicht erhöht worden.

$C_{16}H_{18}O_2N_2 \cdot 2HCl$ Ber. N 8,16, Cl 20,66 Gef. N 8,25, Cl 20,25.

Darstellung der dem Chlorhydrat vom Schmp. 333° entsprechenden Base (XIV a).

a) Aus dem Chlorhydrat: 500 mg Chlorhydrat wurden in 6 ccm n-Natronlauge bei Zimmertemperatur leicht gelöst und durch Einleiten von Kohlensäure die Base gefällt. Die äußerst schwer lösliche Verbindung wurde mit Eiswasser, Alkohol und Aceton gewaschen. 255 mg vom Schmp. 244°. Zur Reinigung wurde nochmals mit 5 ccm Wasser ausgekocht, abgesaugt und wie vorhin gewaschen. 225 mg vom Schmp. 272°. Die Base ist sehr schwer löslich in Wasser, Isopropylalkohol, Dioxan, Methyläthylketon, Eisessig, Pyridin und Essigsäureanhydrid. – Es gelang daher auch nach stundenlangem Kochen mit der berechneten Menge $^1/_{10}$n-Salzsäure, eine Lösung und Umwandlung in das entsprechende Chlorhydrat zu erzielen. – Es wurde daher von einer Analyse dieser schwer zu reinigenden Verbindung Abstand genommen.

b) Aus dem Rohprodukt der Einwirkung von Diäthylamin in Methanol auf das Amino-methyl-4-acetoxyphenyl-chlormethan-hydrochlorid: 20,8 g des Chlorhydrochlorides wurden mit 42 ccm Methylalkohol und derselben Menge Diäthylamin wie oben beschrieben zur Reaktion gebracht. Diesmal wurde aber nach dem Abkühlen die im Reaktionsgemisch ausgeschiedene Kristallisation abgesogen und mit Methanol und Äther gewaschen. Man erhielt 2,62 g Kristalle vom Schmp. 277°, die nach der Mischprobe mit der nach a) erhaltenen Base identisch waren. – Aus dem zur Trockene verdampften Filtrat konnte nach der Behandlung mit salzgesättigter verdünnter Salzsäure noch 0,82 g des im ersten Beispiel erwähnten Chlorhydrates vom Schmp. 333° isoliert werden.

Acetylderivat der Base vom Schmp. 277° (XIV b). 500 mg Base wurden mit 5 ccm Essigsäureanhydrid unter Rückfluß erhitzt. Erst nach 2 Stunden erfolgte langsam Lösung, nach einer weiteren Stunde wurde abgebrochen. Der bei 20 mm hergestellte Trockenrest wurde mit Petroläther verrieben und nach dem Verdampfen desselben scharf bei 1 mm getrocknet. Man erhielt 795 mg kristallinen Eindampfrest, während sich für die Bildung eines Tetraacetates 810 mg berechnen ließen.

Zur Analyse wurden 795 mg in 60 ccm Chloroform gelöst und die filtrierte und eingeengte Lösung nach beginnender Kristallisation noch mit Äther nachgefällt. Das isolierte Produkt wird mit Aceton und Äther (worin es sehr schwer löslich ist) gewaschen. Man erhielt 719 mg vom Schmp. 224°.

$C_{24}H_{26}O_6N_2$ Ber. N 6,39 Gef. N 6,28.

(Für ein Diacetylderivat der dem Bishydrochlorid entsprechenden Base vom Schmp. 277° und der Formel $C_{20}H_{22}O_4N_2$ würde sich ein N-Gehalt von 7,91 berechnen.)

Qualitativer Vergleich der Basizität der drei Acetylderivate der Formel XII b, XIII b und XIV b.

a) Löslichkeit in verdünnter Salzsäure: Beim parallelen Vergleich der Löslichkeit zeigt sich, daß das Acetylderivat XIV b sich in verdünnter Säure nicht auflöst, leicht hingegen das Acetylderivat XIII b, vielleicht etwas weniger leicht als XII b.

b) Pikratbildung: Warme alkoholische Lösungen der drei Acetate wurden mit 6%iger alkohol. Pikrinsäurelösung versetzt. Während die Lösung von XII b und XIII b starke Fällungen zeigten, blieb die von XIV b klar.

c) Farbreaktion mit Tetranitromethan: Konzentrierte Chloroformlösungen der drei Acetate wurden mit dem Reagens versetzt. Die Proben von XII b und XIII b färbten sich deutlich gelborange, die von XIV b blieb farblos.

Die unter gleichen Bedingungen, unter welchen erfahrungsgemäß auch sekundäre Aminogruppen acyliert werden, hergestellten Acetylderivate der Basen XII a, XIII a und XIV a zeigen nur in den beiden ersten Fällen basische Eigenschaften bei parallelem Vergleich. Es ist somit anzunehmen, daß in den Verbindungen XII a und XIII a die Aminogruppen tertiär gebunden, in XIV a hingegen sekundär gebunden vorliegen.

Vorversuche zur Reaktion von (+) Chlorpseudoephedrin-hydrochlorid (I) mit Diäthylamin. Einwirkung von Methanol allein auf das Chlorhydrochlorid: 1 g Chlorhydrochlorid wurde mit 2,5 ccm Methanol warm gelöst und 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Nach dem Einengen bis zur starken Kristallisation konnten 970 mg unverändertes Ausgangsmaterial (Mischprobe) isoliert werden. Im Gegensatz zu den oben beschriebenen Chlorhydrochloriden (Formel V und VIII – XI) wird also das Chloratom nicht oder nicht leicht gegen den Alkoxyrest ausgetauscht.

Einwirkung von Diäthylamin in Methanol auf das Chlorhydrochlorid: 2,2 g Chlorhydrochlorid, 5 ccm Methanol und 5 ccm Diäthylamin wurden 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Darauf wurde bei 70° und 20 mm der Trockenrest hergestellt. 3,31 g Salzmasse. Ein Versuch, mit kochsalzge-

sättigter Salzsäure (1 : 1) wie bei den vorhin beschriebenen bimolekularen Verbindungen die Abscheidung eines schwer löslichen Hydrochlorides zu erzielen, schlug fehl. Die saure Lösung wurde nun mit Äther ausgeschüttelt, in diesem aber keine Neutralteile gefunden. Nun wurde die wäßrige Lösung mit Pottasche alkalisiert, wobei ein schon im Rohprodukt der Reaktion beobachteter, an Menthol erinnernder Geruch auftrat und durch Ätherextraktion 1,2 g basische Anteile als Öl isoliert wurden. Das Gemisch der Rohbasen wurde im Kugelrohr bei 18 mm destilliert. Als 1. Fraktion isolierte man bei einer Badtemp. von $80^0 - 100^0$ ein farbloses, leicht bewegliches Öl (420 mg). Dieses ist der Träger des mentholähnlichen Geruches und zeichnet sich nach dem Einatmen seiner Dämpfe durch eine abschwellende Wirkung auf die Nasenschleimhäute aus. Das Produkt enthält kein Chlor mehr (*Beilstein*-Reaktion) und läßt im Verhalten gegen Tetranitromethan in Chloroform sowie gegen Aceton in Kaliumpermanganat im Vergleich mit Ephedrinbase keinen Unterschied erkennen. Als kristallisiertes Derivat wurde mit ätherischer Salzsäure und Aceton das Chlorhydrat hergestellt, welches sehr hygroskopisch ist. 345 mg vom Schmp. $171 - 173^0$ und der spezifischen Drehung von $[\alpha]_D = +62^0$ (0,287 g Sbst. ad 10 ccm Wasser, $\alpha_D = +1{,}78^0$).

Als 2. Fraktion wurde unter gleichem Vakuum bei einer Luftbadtemp. von $120 - 130^0$ 410 mg eines Öles erhalten, welches im Gegensatz zu dem erstgenannten Produkt fast geruchlos ist. Wie dieses ist es praktisch halogenfrei. Es wurde gleichfalls mit ätherischer Salzsäure in das Chlorhydrat übergeführt, welches ebenfalls zerfließliche Kristalle vorstellt. 330 mg vom Schmp. $170 - 174^0$, die aber nach der Mischprobe ($163 - 166^0$) und der spezifischen Drehung $[\alpha]_D = -17^0$ (0,297 g Sbst. ad 10 ccm Wasser, $\alpha_D = -0{,}51^0$) sicher verschieden von dem aus der 1. Fraktion hergestellten Hydrochlorid sind.

Darstellung von Phenyläthylamin-Derivaten durch katalytische Reduktion von entsprechenden β-Chlor- bzw. β-Acetoxyphenyl-äthylamin-Verbindungen.

N-Methyl-tyramin-hydrochlorid (XV). 5,42 g Methylamino-methyl-4-acetoxyphenyl-chlormethan-hydrochlorid (IX) wurden in 50 ccm Wasser gelöst und mit weiteren 20 ccm zu dem vorhydrierten Palladium-Kohle-Katalysator (entsprechend 0,1 g Metall) in 5 ccm Wasser zugefügt. In 40 Minuten wurden bei 30^0 83% der für den Austausch des Chloratoms berechneten Menge Wasserstoff aufgenommen, nach weiteren $2\frac{1}{2}$stündigem Schütteln waren 94% der berechneten Menge absorbiert worden. Das durch Schütteln mit Äther und Filtration vom Palladium-Kolloid befreite Filtrat des Katalysators wurde zur völligen Verseifung des Acetylrestes 2 Stunden im CO_2-Strom auf 120^0 Badtemp. erhitzt. Der Eindampfrest kristallisierte. Man dekantierte kalt mit Aceton und kochte darauf warm mit demselben Lösungsmittel aus. Die isolierten Kristalle wurden mit Essigester, Aceton, schließlich Äther gewaschen. 3,46 g Rohprodukt. Zur Reinigung wurde dieses aus 3 ccm absol. Alkohol und 9 ccm Aceton umgelöst. Man erhielt 1,75 g vom Schmp. $145 - 147^0$ (korr.), in Übereinstimmung mit

der Literatur, welche einen Schmp. von 146 – 147° nennt[28]. – Die in den Mutterlaugen enthaltenen Produkte wurden noch nicht näher untersucht.

3,4-Dioxyphenyl-N-methyl-äthylamin (Epinin = XVI). 966 mg Methylamino-methyl-3,4-diacetoxyphenyl-chlormethan-hydrochlorid (X) wurden, gelöst in 10 ccm Wasser, an einem Palladium-Kohle-Katalysator (entsprechend 0,1 g Metall) bei 23° hydriert. Die berechnete Menge Wasserstoff wurde in etwa 20 Minuten aufgenommen. Das Filtrat vom Katalysator wurde im CO_2-Strom unter nochmaliger Zugabe von 10 ccm Wasser abgedampft (110° Badtemp.). Der darauf im Vakuum hergestellte Trockenrest wurde aus Alkohol-Äther umgelöst. 423 mg vom Schmp. 174 – 176° (korr.), entsprechend einer Ausbeute von etwa 70% d. Th. an Epininhydrochlorid. Durch Umkristallisation aus absolutem Alkohol wurden 310 mg vom Schmp. 177 – 178° (korr.) erhalten, während in der Literatur für den Schmp. dieser Verbindung 179 – 180° angegeben ist[29]. – Zur weiteren Identifizierung wurde die Base hergestellt, wozu man 300 mg des Chlorhydrates in die Auflösung von 150 mg Kaliumbikarbonat in 1,5 ccm Wasser eintrug und aufkochte, worauf die Base sich abschied. 70 mg vom Schmp. 186 – 188° im evakuierten Röhrchen. Die Mischprobe mit einer Epininbase anderer Herstellungsart lag bei der gleichen Temperatur. Über die Hydrochloride des Diessigesters bzw. Dipropionsäureesters des Epinins siehe 2. Mitt.[1], Formel VIa und VIb.

3,4-Dioxyphenyl-N-isopropylamin-äthylamino-hydrochlorid (XVIIa). 1,5 g feuchter, frisch bereiteter Palladium-Kohle-Katalysator mit einem Metallgehalt von 0,15 g wurde in 20 ccm Wasser vorhydriert. Dazu fügte man die Lösung von 9,1 g Isopropylamino-methyl-3,4-diacetoxyphenyl-chlormethan-hydrochlorid in 170 ccm Wasser. In 3 Stunden wurden bei Raumtemperatur der größte Teil der berechneten Menge Wasserstoff aufgenommen, ein kleiner Rest von etwa 10% der Gesamtmenge benötigte dieselbe Zeit. Eine weitere Aufnahme konnte auch durch Zugabe von etwas frischem Katalysator und Erwärmen nicht erzielt werden. Gesamtaufnahme 94,5% d. Th. Das Filtrat vom Katalysator wurde, um kolloides Material zu entfernen, mit Äther geschüttelt und die nunmehr klare wäßrige Lösung, welche stark kongosauer reagierte und eine schwache Eisenchloridreaktion zeigte, zur totalen Verseifung des Desoxyproduktes an den Acetylgruppen 2 Stunden im schwachen CO_2-Strom auf 120° gehalten. Das noch vorhandene Wasser wurde im Vak. bei 80° entfernt. 6,74 g kristalliner Eindampfrest; zur Reinigung wusch man dekantierend mit 10 ccm kaltem Aceton, digerierte darauf mit der gleichen Menge warmem Aceton und versetzte vorsichtig mit Äther. Die isolierte Kristallisation wurde mit Essigester und Äther gewaschen. 5,60 g Kristalle des 3,4-Dioxyphenyl-N-isopropylamino-äthylamin-hydrochlorides (XVIIa) vom Schmp. 191° (92% d. Th.).

Zur Analyse wurde aus absolutem Alkohol und Aceton umgelöst, wobei sich der Schmelzpunkt aber kaum veränderte. Schmp. 192°.

$C_{11}H_{18}O_2NCl$ Ber. C 57,01, H 7,83, N 6,04 Gef. C 56,92, H 8,11, N 6,14.

[28] *Goldschmiedt*, Mh. Chem. **34**, 662 (1913).
[29] *Pyman*, J. chem. Soc. London **97**, 272 (1910).

O-Diessigester-hydrochlorid (XVIIb): Zur näheren Charakterisierung des eben beschriebenen Hydrochlorides wurde nach dem Verfahren der Salzacylierung (vgl. 2. Mitt.) der Diessigester und der Dipropionsäureester hergestellt. Zur Darstellung der erstgenannten Verbindung wurde eine wie oben aus 2,5 g Chlorhydrochlorid erhaltene Lösung des Rohproduktes der Hydrierung, aus welcher sich infolge teilweiser Verseifung an den Acetoxygruppen nur wenig kristalliner Diacetyldesoxy-Körper gewinnen läßt, zur Trockene verdampft und mit der 3fachen Menge HCl-gesättigtem Eisessig und Acetylchlorid nachacetyliert. Der im Vakuum hergestellte kristalline Eindampfrest wurde mit warmem Essigester verrieben und Äther zur Vervollständigung der Kristallisation zugesetzt. Zum Waschen dienten dieselben Lösungsmittel. 1,74 g vom Schmp. 190 bis 191° (77% d. Th., bezogen auf eingesetztes Chlorhydrochlorid).

Zur Analyse wurde in der etwa 10fachen Menge heißem Chloroform gelöst und in der eingeengten Lösung durch Aceton die Kristallisation hervorgerufen. Schmp. 193–194°.

$C_{15}H_{22}O_4NCl$ Ber. C 57,05, H 7,02, N 4,44,
Gef. C 56,92, H 7,38, N 4,76.

Das Esterchlorhydrat ist wenig löslich in Aceton, Essigester und Äther, ziemlich leicht löslich hingegen in Chloroform. Die Mischprobe mit dem ähnlich schmelzenden nicht acetylierten Produkt zeigt starke Depression auf 155–165°. – Zur Verseifung des Diacetylproduktes wurden 500 mg in 5 ccm Wasser gelöst, mit 4 Tropfen 10%iger Salzsäure auf kongosaure Reaktion gebracht und im CO_2-Strom durch Erhitzen auf eine Badtemp. von 120° verdampft. Der im Vakuum hergestellte Trockenrest wurde mit Alkohol-Aceton kristallisiert. 250 mg vom Schmp. 189–193°, identisch mit dem eingangs beschriebenen Chlorhydrat.

O-Dipropionsäureester-hydrochlorid (XVIIc): 3 g 3,4-Dioxyphenyl-N-isopropylamino-äthylamin-hydrochlorid (XVIIb) wurde mit 9 ccm HCl-gesättigter Propionsäure und 9 ccm Propionsäurechlorid übergossen und 4 Minuten auf 100° unter Umschütteln erwärmt. Die erhaltene Lösung wurde stehen gelassen, bis eine verdampfte Probe derselben keine grüne Eisenchloridreaktion mehr zeigte, und darauf im Vakuum der Trockenrest hergestellt. Dieser (5,7 g) wurde nach dem Aufkochen mit wenig Aceton durch Zugabe von Äther zur Kristallisation gebracht.

4,05 g Rohprodukt wurden zur Analyse aus Chloroform unter Kohlezusatz und Versetzen des stark eingeengten Filtrates mit Aceton umkristallisiert. Man wusch das isolierte Kristallisat mit acetonhaltigem Äther und erhielt 3,6 g analysenreines Produkt vom Schmp. 163° (81% d. Th.).

$C_{17}H_{26}O_4NCl$ Ber. C 59,38, H 7,62, N 4,07,
Gef. C 59,89, H 7,75, N 4,26.

3-Acetoxyphenyl-N-methyl-äthylamin-hydrochlorid (XVIII). 3,0 g rac. Methylamino-methyl-3-oxyphenylcarbinol[30] (rac. Adrianolbase) wurde nach der Salzacylierungsmethode der 2. Mitt. in 9 ccm HCl-gesättigtem Eis-

[30] Chem. Zbl. **1930 I**, 586; **1931 I**, 2536. DRP. 518.636.

essig eingetragen und 9 ccm Acetylchlorid zugesetzt. Die nach kurzem Umschwenken klare Lösung blieb über Nacht stehen und wurde, ohne das gebildete O-Diacetoxy-adrianol-hydrochlorid zu isolieren, im Vakuum zur Trockene verdampft. 6,60 g Eindampfrest, Harz. Zur Herstellung der Desoxyverbindung wurde dieses Harz, mit 21 ccm Wasser gelöst, zu einem Palladium-Kohle-Katalysator (0,08 g Metall in 3,5 ccm Wasser) gegeben. Die bei Zimmertemperatur langsame Aufnahme wurde durch viermaliges Erwärmen des Reaktionsgefäßes auf 100° beschleunigt. Nach 7 Stunden war die für die Abhydrierung der Acetoxygruppe berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen worden. Das Filtrat wurde im Vakuum zur Trockene verdampft, der Rückstand konnte aber nicht zur Kristallisation gebracht werden. Er wurde daher nach dem in der 2. Mitt. beschriebenen Verfahren der Salzacylierung nachacetyliert. Der wiederum hergestellte Eindampfrückstand kristallisierte nach dem Aufnehmen in Aceton durch Ätherzugabe. Das Rohkristallisat (3,15 g) wurde aus Alkohol-Aceton unter Ätherzugabe umkristallisiert, wodurch 2,28 g vom Schmp. 132° erhalten wurden. (51% Ausbeute bezogen auf eingesetzte Methylamino-methyl-3-oxyphenyl-carbinol-Base.)

Zur Analyse wurde aus wenig Methanol und Aceton umgelöst und 1,55 g vom Schmp. 132–133° erhalten.

$C_{11}H_{16}O_2NCl$ Ber. C 57,51, H 7,02, N 6,10, Cl 15,44,
Gef. C 57,41, H 7,08, N 5,88, Cl 15,72.

Rac. Phenyl-methylamino-propan-hydrochlorid (rac. Pervitin XIX). 2,90 g rac. O-Acetylephedrin-hydrochlorid (vgl. 2. Mitt., Formel III) wurden, gelöst in 30 ccm Wasser, zu der vorhydrierten Katalysatorsuspension (0,8 g Palladium-Kohle mit 10% Metallgehalt in 3 ccm Wasser) gegeben. Bei 26° wurde in 4½ Stunden genau die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Das Filtrat wurde im Vakuum zur Trockene verdampft. 1,8 g Harz, welches aus 30 ccm Aceton und Ätherzugabe zu der eingeengten Lösung kristallisiert wurde. 1,66 g Kristalle vom Schmp. 130° (75% d. Th.). Der in der Literatur[8] angegebene Schmelzpunkt für diese Verbindung ist 135°.

Darstellung von β-Rhodano-β-phenyläthylamin-Derivaten.

β-Rhodano-β-(4-acetoxyphenyl-)N-methyl-äthylamin-hydrochlorid (XX). 8,66 g Methylamino-methyl-4-acetoxyphenyl-chlormethan-hydrochlorid (IX) wurden in 100 ccm heißem Methylalkohol, welche sich in einem Jenaer Glasautoklaven befanden, eingetragen, 6,38 g feinst gepulvertes Kaliumrhodanid zugegeben und der verschlossene Autoklav in ein Ölbad von 100° eingehängt. Im Laufe einer halben Stunde steigerte man die Temp. auf 130° und hielt 2 weitere Stunden auf dieser Höhe. Nach dem Erkalten und Öffnen wurde das ausgeschiedene Salz über eine gewogene Nutsche abfiltriert und mit wenig Methanol nachgewaschen. Man erhielt 4,79 g rhodanfreies Kaliumsalz. Das Filtrat wurde im Vakuum

zur Trockene verdampft (9,87 g) und der Eindampfrest nach dem Verfahren der Salzacylierung nachacetyliert. Dazu löste man den Eindampfrest in 30 ccm HCl-gesättigtem Eisessig in gelinder Wärme, ließ erkalten und setzte 30 ccm Acetylchlorid zu. Nach ½tägigem Stehen filtrierte man und stellte wieder den Trockenrest im Vakuum her. Dieser wurde in 15 ccm Aceton warm gelöst und durch Zugabe von 70 ccm Essigester zur Kristallisation gebracht. Das isolierte Produkt wurde mit Aceton und Äther gewaschen. 6,77 g vom Schmp. 223 – 225° (72% d. Th.).

Zur Analyse wurden 6,77 g in 130 ccm absol. Alkohol unter Rückfluß gelöst und die filtrierte Lösung bei 0° kristallisieren gelassen. Gewaschen wurde mit wenig eiskaltem Alkohol, dann Äther. 4,73 g vom Schmp. 229 – 230°.

$C_{12}H_{14}O_2N_2S \cdot HCl$ Ber. N 9,77, Cl 12,36, S 11,18 Gef. N 9,66, Cl 12,50, S 10,85

Die im Wasser leicht lösliche Substanz enthält kein jonogenes Rhodan.

β-Rhodano-β-(3,4-diacetoxyphenyl)-N-methyl-äthylamin-hydrochlorid (XXI). 7,45 g Methylamino-methyl-3,4-diacetoxyphenyl-chlormethan-hydrochlorid (X) wurden mit 4,51 g fein gepulvertem Kaliumrhodanid in 100 ccm Methanol suspendiert und in einem Glasautoklaven 2 Stunden im Ölbad von 135° erhitzt. (Die Temperatur des auf 110° vorerwärmten Ölbades wurde während 1 Stunde auf 135° gesteigert.) Nach dem Erkalten und Öffnen filtrierte man die farblose Lösung von ausgeschiedenem Salz und verdampfte das Filtrat im Vak. von 20 mm, schließlich 1 mm zur Trockene. Der Trockenrest (8,37 g) wurde mit 30 ccm HCl-gesättigtem Eisessig und 15 ccm Acetylchlorid durch Schütteln in gelinder Wärme in Lösung gebracht und bei Zimmertemperatur über Nacht belassen. Man filtrierte von etwas anorganischem Salz und verdampfte das Filtrat wiederum im Vakuum zur Trockene. Der sirupöse Rückstand wurde mit 10 ccm Aceton gelöst und die Lösung durch Zugabe von 2 ccm HCl-gesättigtem Essigester deutlich kongosauer gemacht und vorsichtig mit Essigester gefällt. Nach Vollendung der Kristallisation bei −10° sog man ab und wusch der Reihe nach mit wenig eiskaltem Alkohol, hernach Aceton bis zum farblosen Ablauf und schließlich mit Äther. Mit Aufarbeitung der Mutterlauge erhielt man insgesamt 6,75 g Kristalle, welche, aus der 5fachen Menge heißen Alkohols umgelöst, 6,28 g Kristalle vom Schmp. 188 – 190° ergaben (78% d. Th.). Eine nochmalige Kristallisation aus Alkohol erhöhte den Schmelzpunkt nicht.

$C_{14}H_{16}O_4N_2S \cdot HCl$ Ber. N 8,13, S 9,32 Gef. N 8,16, S 9,10.

Mit dem ähnlich hochschmelzenden Chlorhydrochlorid (X), welches als Ausgangsmaterial diente, gibt die Verbindung bei der Mischprobe eine deutliche Depression. Die Substanz ist sehr leicht löslich in Wasser, Methanol, heißem Alkohol, weniger in Aceton und Essigester. Eine wäßrige Lösung gibt mit Eisenchlorid keine Farbreaktion, wodurch die Veresterung des Brenzkatechinanteiles und die Abwesenheit von jonogenem Rhodan bewiesen ist.

Über verschiedene Reaktionen an Phenylalkanolaminen und Phenylalkanonaminen.

(6. Mitteilung über Studien auf dem Gebiete der Phenylalkanolamine[1].)

Von **H. Bretschneider.**

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität Innsbruck[2].

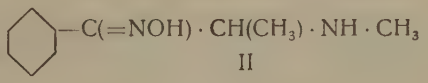
(Eingelangt am 11. Mai 1946. Vorgelegt in der Sitzung am 27. Juni 1946.)

In dieser Mitteilung seien verschiedene kleine Arbeiten zusammengefaßt, deren neue Befunde in geplantem Ausmaß aus äußeren Gründen nicht weiter verfolgt werden konnten.

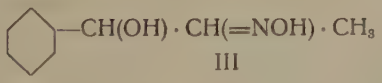
1. Über die Reaktion von Methylamino-propiophenon mit Hydroxylamin zum normalen Oxim und zum Phenylacetyl-carbinol-oxim.

Je nach der Art, in welcher das Hydroxylamin mit dem Methylamino-propiophenon (I) zur Einwirkung kommt, erhält man zwei verschiedene Reaktionsprodukte, von welchen aber nur eines das normale Oxim (II) des Methylamino-propiophenons vorstellt, während das andere sich überraschenderweise als mit einer in der Literatur[3] als Oxim des Phenylacetyl-carbinols (III) beschriebenen Verbindung identisch erwies.

I



II



III

[1] 1. bis 5. Mitt. Mh. Chem. **76**, 355, 368; **77**, 385 (1947); **78**, 71, 82 (1948).

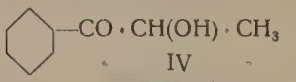
[2] Diese Arbeit wurde in einem Laboratorium der wissenschaftlichen Abteilung der Firma C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim a. Rh., in den Jahren 1941 bis 1944 ausgeführt. Es sei auch an dieser Stelle der Direktion der Firma für die Genehmigung zur Veröffentlichung gedankt.

[3] *K. v. Auwers*, Liebigs Ann. Chem. **526**, 143 (1936).

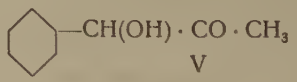
Das normale Oxim des Methylamino-propiophenons (II) erhielten wir, als wir die Methylamino-propiophenonbase und Hydroxylaminbase in Methanol kochten. Das bei 168 – 170° schmelzende Reaktionsprodukt ist basisch und gibt ein gut kristallisiertes Hydrochlorid, welches die der Formel $C_{10}H_{14}ON_2 \cdot HCl$ entsprechenden Analysenwerte lieferte. Das gleiche Oxim wird auch bei der Einwirkung von Hydroxylamin auf Methylamino-propiophenon in Gegenwart von starkem Alkali erhalten.

Ganz anders verlief die Reaktion, als man Hydroxylaminacetat und Methylamino-propiophenon-acetat in siedendem Methanol miteinander reagieren ließ. Es wurde eine bei 114 – 116° schmelzende Verbindung isoliert, deren Elementaranalyse nur *ein* Stickstoffatom anzeigte und bestens auf eine Formel $C_9H_{11}O_2N$ paßte. Ein Oxim desselben Schmelzpunktes ist als Oxim des Phenylacetylcarbinols beschrieben (III). Tatsächlich erwies sich das aus Phenylacetylcarbinol[3] mit Hydroxylaminacetat in Methanol dargestellte Oxim als identisch mit dem aus Methylaminopropiophenon erhaltenen.

Die überaus leicht eintretende Ablösung der Methylaminogruppe bei der Reaktion von Hydroxylamin und Methylamino-propiophenon in Form der Acetate unter dem Bild einer Hydrolyse ist einerseits bemerkenswert, zum andern aber auch der Austausch der Oxydationsstufen zwischen dem α- und β-Kohlenstoffatom der Seitenkette. Als normales Hydrolyseprodukt des Methylamino-propiophenons wäre das Methyl-benzoyl-carbinol (IV) zu erwarten, welches in der Untersuchung von *K. v. Auwers*[3] über diese Ketole den Namen „B"-Ketol erhielt. Das Oxim dieser Verbindung schmilzt bei 134°.



IV
B-Ketol



V
A-Ketol

Das sogenannte A-Ketol, das Phenyl-acetyl-carbinol (V) dessen Oxim-Schmp. zu 112° angegeben ist, steht nun nach *v. Auwers* mit dem B-Ketol im Verhältnis einer interessanten Tautomerie, bedingt durch die Wanderung *zweier* Wasserstoffatome (Austausch der Oxydationsstufen am α- und β-Kohlenstoffatom). Während sich nun für die Umlagerung von B- zu A-Ketol Bedingungen mit quantitativer Ausbeute finden ließen, z. B. 20stündiges Kochen mit Bariumcarbonat in Wasser, Verseifung des B-Acetates mit Schwefelsäure, ist es bisher nicht gelungen, das A-Ketol in die B-Verbindung zu isomerisieren. In Übereinstimmung mit diesem Befund *v. Auwers'*, nach welchem das A-Ketol die *stabilere* Verbindung ist, wurde auch von uns das Oxim *dieser* Verbindung isoliert entgegen der nach einer Hydrolysengleichung des Methylamino-propiophenons berechtigten Erwartung, wonach das Oxim des B-Ketols erhalten werden sollte.

Die nähere Untersuchung des Reaktionsverlaufes bei der Einwirkung von Hydroxylamin in Abhängigkeit von der Art der Einwirkung und der Konstitution der Phenylalkanonaminbase, scheint der Mühe wert zu sein,

denn in einer lang zurückliegenden Arbeit[4] wird berichtet, daß Hydroxylamin mit Dimethylamino-3,4-dioxy-acetophenon ebenfalls unter Ablösung der Dimethylaminogruppe – hier aber unter gleichzeitiger Oxydation der Seitenkette – zu 3,4-Dioxyphenyl-glyoxim reagiere.

$$(HO)_2 \cdot C_6H_3 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot N \cdot (CH_3)_2 \longrightarrow (HO)_2 \cdot C_6H_3 \cdot C(=NOH) \cdot CH(=NOH)$$

Die Reaktionen der Phenyl*alkanon*amine mit Hydroxylamin sind in manchem Sinn ein Gegenstück zu den Hydraminspaltungen der Phenyl*alkanol*amine erster und zweiter Art mit Säuren nach *Kröhnke*[5], bei welchen ebenfalls unter Ablösung des Aminostickstoffs Verschiebungen im Oxydationszustand der Seitenkette erfolgen:

Erster Art

$$R_1 \cdot CH(OH) \cdot CH_2 \cdot N(R_2R_3) \longrightarrow R_1 \cdot CO \cdot CH_3 + HN(R_2R_3)$$

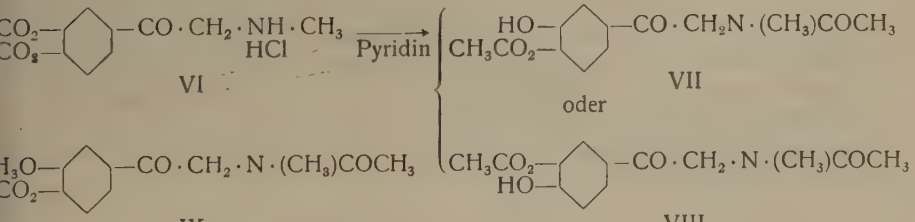
Zweiter Art

$$R_1 \cdot CH(OH) \cdot CH_2 \cdot N(R_2R_3) \longrightarrow R_1 \cdot CH_2 \cdot CHO + HN(R_2R_3)$$

R_1 = Phenyl
$R_2 = R_3 = H$ oder Alkyl.

2. Über die Einwirkung von Pyridin auf Methylamino-3,4-diacetoxy-acetophenon-hydrochlorid (Bildung von N-Acetyl-methylamino-3-oxy-4-acetoxy-acetophenon oder N-Acetylmethylamino-4-oxy-3-acetoxyacetophenon).

Eine eigenartige Reaktion, die in ihrem Endeffekt als eine Acylwanderung zu bezeichnen ist, tritt ein, wenn man das nach der 2. Mitt.[1] darstellbare 3,4-Diacetoxy-adrenalon-hydrochlorid (Methylamino-3,4-diacetoxy-acetophenon-hydrochlorid = VI) mit Pyridin kurze Zeit erhitzt. In der *nicht basischen* Fraktion des Reaktionsgemisches fiel in beträchtlicher Menge eine bei 172 – 174° schmelzende Verbindung an, welcher nach der näheren Untersuchung die Formel eines N-Acetyl-methylamino-3-oxy-4-acetoxy-acetophenons (VII) oder des strukturisomeren N-Acetyl-methylamino-4-oxy-3-acetoxy-acetophenons zuzuteilen ist (VIII).



[4] *Schering* D. R. P. 195657, Chem. Zbl. **1908 I**, 1435.
[5] Ber. dtsch. chem. Ges. **75**, 1154 (1942).

Es gab nämlich die Elementaranalyse Werte, die gut für eine Verbindung $C_{13}H_{15}O_5N$ paßten. Die qualitativen Reaktionen entsprachen dem Verhalten, das man von einer nicht basischen, phenolischen Verbindung der Formel VII oder VIII erwarten konnte. Schließlich wurde die Konstitution durch saure Verseifung zum Methylamino-3,4-dioxy-acetophenon-hydrochlorid, dem Ausgangsmaterial für diese zu beschreibende Substanz, Acetylierung derselben zu dem bereits bekannten N-Acetylmethylamino-3,4-diacetoxyacetophenon (VI) (vgl. 1. Mitt.[1]) und Methylierung zu einem bei 99° schmelzenden Monomethyläther $C_{14}H_{17}O_5N$ (IX) bewiesen. Unentschieden blieb nur die relative Stellung der Phenylhydroxyl- bzw. Methoxyl-Gruppe zur Acetoxylgruppe.

Wir sind geneigt, in dieser Reaktion des O-Diacetyl-adrenalon-hydrochlorides eine gewisse Stütze für die als vorläufig angenommene ähnliche Konstitution einer in der 1. Mitt.[1] beschriebenen, nicht basischen und olefinischen Acetylverbindung vom Schmp. 177° zu erblicken, welche sich vom Adrenalin ableitet. Sie wurde aus diesem nach Acetylierungsmaßnahmen, aber auch aus dem aus Adrenalin hervorgehenden Methylamino-methyl-3,4-diacetoxy-phenyl-chlormethan-hydrochlorid nach Pyridineinwirkung erhalten, welch letzterer Befund eigentlich erst die Ähnlichkeit mit der hier beschriebenen Reaktion deutlich aufweist; denn im Falle der Bildung aus Adrenalin unter Acetylierungsbedingungen könnte es sich auch um die Wanderung einer in der *Seitenkette* befindlichen O-Acetylgruppe an den Stickstoff und nachträglich eingetretene Verseifung einer kernständigen O-Acetylgruppe gehandelt haben. Die bislang geringen Ausbeuten an der Verbindung vom Schmp. 177° gestatteten nur, die Vermutung zu äußern, daß ihr die Konstitution eines Oxy-acetoxy-phenyl-N-acetyl-methyl-vinylamins mit unsicherer Stellung der Oxy- und der Acetoxygruppe zukommen dürfte. (Vgl. 1. Mitt., dort Formel IV.)

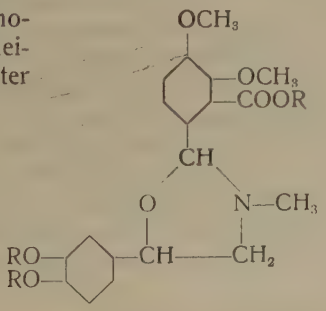
Formal betrachtet, verursacht also die Einwirkung von Pyridin auf das Methylamino-3,4-diacetoxy-acetophenon-hydrochlorid (VI) eine Wanderung einer *meta- oder para-kernständigen* Acetylgruppe an den Stickstoff. Acylwanderungen vom Sauerstoff zum Stickstoff dieser Art scheinen noch nicht bekannt geworden zu sein im Gegensatz zu in der Literatur oft erwähnten Wanderungen einer *ortho-kernständigen* an eine in o-Stellung im Kern oder in o-ständiger Seitenkette befindlichen Aminogruppe. So sind O-Acyl-2-aminophenole kaum faßbar und nur ihre isomeren N-Acylverbindungen erhältlich[6]. Bei 3- oder 4-Stellung der Acyl-oxygruppe wurde hingegen keine Neigung zu dieser Acylverschiebung festgestellt[7]. Acylwanderungen vom Sauerstoff zum Stickstoff unter dem Einfluß von Alkali und auch Pyridin wurden ferner beschrieben am O-Acetyl-salicylaldehyd-phenylhydrazon[7] und am O-Acetyl-salicylsäureamid[7]. – Bezüglich der oftmals beobachteten Wanderung einer in der Seitenkette befindlichen O-Acylgruppe an den Stickstoff in der Reihe der Phenylalkanolamine sei hier auf die Arbeiten *Bruckners*[8] und auf eine folgende Mitteilung dieser Untersuchungsreihe verwiesen.

[6] *K. v. Auwers*, Liebigs Ann. Chem. **332**, 159 (1904).
[7] Über Acylwanderungen vgl. *Theilacker* in *Schwab*, Handbuch der Katalyse, VII. Bd., S. 299.
[8] J. prakt. Chem. **143**, 287 (1935); Liebigs Ann. Chem. **518**, 226 (1935).

3. Versuche zur Synthese von Oxazolidin-Verbindungen aus Phenylalkanolaminen und Carbonyl-Verbindungen.

1-Oxy-2-amino-Verbindungen, Derivate des Aminoaethanols, reagieren mit Carbonyl-Verbindungen, vornehmlich Aldehyden, leicht unter Wasserabspaltung und Bildung von Oxazolidinen, wobei wasserfreies Kaliumcarbonat als Kondensationsmittel dient[9]. Die Oxazolidine sind durch Säure sehr leicht wieder in die Komponenten spaltbar.

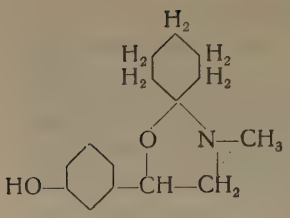
Wir wollten untersuchen, ob nicht durch Verwendung von Opiansäure als Aldokomponente aus Adrenalin oder verwandten Verbindungen sich Oxazolidinsysteme aufbauen ließen, die für unsere weiteren Ziele geeignet waren. Die Schwerlöslichkeit der Adrenalinbase in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln zwang zum Arbeiten in wasserfreiem Pyridin. Die gewünschte Kondensation mit Opiansäure trat in diesem Medium auch ohne Anwendung eines Kondensationsmittels bei 100° leicht ein und es gelang, das Oxazolidinderivat, welches direkt aus dem Reaktionsgemisch kristallisierte, in einer Ausbeute von über 60% d. Th. zu isolieren. Die Isolierung und Reinigung des Oxazolidinderivates hat auf Grund seines Aminosäurecharakters zu erfolgen, da außer Säuren oder Alkalien kein brauchbares Lösungsmittel für die Verbindung gefunden werden konnte. Die Reinigung konnte daher nur durch Umfällung (aus Sodalösung mit Essigsäure) erfolgen. Die sterische Einheitlichkeit des Produktes ist nicht erwiesen; infolge der Entstehung eines zweiten asymmetrischen Kohlenstoffatoms bei der Bildung des Oxazolidinderivates ist ja die Möglichkeit zur Bildung eines Diastereomerenpaares gegeben. Die Werte der Elementaranalyse des Kondensationsproduktes befriedigten nicht ganz, was wir auf die Schwierigkeit seiner Reinigung (s. oben) zurückführen möchten. Zur Sicherstellung der Konstitution wurde daher das Produkt mit überschüssigem Diazomethan zu dem am Brenzkatechinteil und an der Carboxylgruppe methylierten, gut umkristallisierbaren Methylätheresterderivat vom Schmp. 129° umgesetzt, welches die für die Formel $C_{22}H_{27}O_7N$ zu verlangenden Werte lieferte. Durch dieses Methylderivat (Xb) scheint uns auch die Konstitution der Aminosäure mit Oxazolidinring genügend sichergestellt zu sein (Xa). – Versuche, im physiologischen p_H-Bereich stabile Alkali- oder salzsaure Salze der Aminosäure herzustellen, scheiterten an deren zu leichter Hydrolysierbarkeit.



X

X a R = H
X b R = CH_3O

[9] *L. Knorr* und *H. Matthes*, Ber. dtsch. chem. Ges. **34**, 3485 (1901).



XI

In noch einfacherer Weise, nämlich ohne Kondensationsmittel, ließ sich ein allerdings nur amorph erhaltenes Oxazolidinderivat des Methylamino-methyl-3-oxyphenyl-carbinols (rac. Adrianol) durch Erhitzen der Base mit Cyclohexanon gewinnen. Das glasartig erstarrende Harz ist in Lipoidlösungsmitteln leicht löslich, vermutlich kommt ihm die Formel XI zu.

Zur Löslichkeit von rac. Adrenalinbase.

Adrenalinbase (Methylamino-methyl-3,4-dioxyphenylcarbinol) ist in Wasser und fast allen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln sehr schwer löslich, während die um eine Hydroxylgruppe ärmeren, sonst analog gebauten Basen, wie das Methylamino-methyl-3-oxyphenyl-carbinol (Adrianol) und das Methylamino-methyl-4-oxyphenylcarbinol (Sympatol), dieses Verhalten nicht zeigen. Es scheint uns, als ob die in der 4. Mitt.[1] erwähnte überraschende Leichtlöslichkeit des N-Acetyl-adrenalins (4. Mitt. Formel IV) auf die Ursache der Schwerlöslichkeit des Adrenalins ein Licht werfen würde; sie muß wohl in einer Wechselwirkung zwischen dem sauren Brenzkatechinteil und dem basischen Methylaminrest liegen, welche evtl. zur Ausbildung von Assoziaten führt. Die Bildung dieser Assoziate tritt nicht mehr ein, wenn das Stickstoffatom der Methylaminogruppe seine Basizität durch die Acetylierung verloren hat. Die Assoziate werden durch Salzbildung zerlegt, wozu schon Pikrinsäure genügt, welches mit Adrenalin ein in Wasser leicht lösliches Pikrat gibt. Schwer lösliche Fällungen mit Pikrinsäure werden nur von Adrenalinderivaten mit *verestertem* Brenzkatechinrest gegeben, z. B. dem 3,4-Diacetyl-adrenalin-hydrochlorid und ähnlichen in den vorhergehenden Mitteilungen beschriebenen Verbindungen. Die hier geäußerte Hypothese über den Grund der Schwerlöslichkeit des Adrenalins ist streng natürlich nur auf physiko-chemischem Wege zu beweisen.

Überraschenderweise gelingt es, Adrenalinbase in einer Boratpufferlösung von $p_H = 9$ zu lösen; daß dies auf eine spezielle Reaktion des Borates mit dem Adrenalin, und zwar vermutlich mit dessen Brenzkatechinteil zurückzuführen ist, ist leicht durch die Unlöslichkeit der Base in verdünnter Sodalösung oder Glykokollpufferlösung desselben p_H zu beweisen. Auch das Kondensationsprodukt des Adrenalins mit Opiansäure (X) löst sich gut in gleich starkem Boratpuffer auf.

Um vieles besser als im reinen Wasser[10] ist rac. Adrenalin in CO_2-übersättigtem Wasser löslich. Die Löslichkeit dürfte bei 20° und etwa 2,6 at mehr als 1% betragen. Dieser Befund gestattete erstmals ein einwandfreies und glattes Umkristallisieren dieser Base, eine Methode,

[10] Angabe für l-Adrenalin 0,0268% bei 20° *Bertrand*, Bull. Soc. chim. France (1904) **31** (3), 1289 (1904).

die auch für andere schwer lösliche Stoffe von Bedeutung sein kann und für die Morphinbase erprobt wurde. Die Löslichkeit derselben beträgt bei 20^0 und 2,6 at über 2%. In reinem Wasser von 20^0 hingegen ist sie zu 0,025% löslich[11]. Die gegebenenfalls filtrierten, CO_2 abgebenden Lösungen werden im Vakuum eingeengt, worauf die Basen in schön kristalliner Form anfallen. Besonders fallen die dabei erzielten Kristalle der Adrenalinbase auf, die sonst nur durch Umfällen gereinigt werden konnte und als undeutlich mikrokristallines Pulver anfiel, hier hingegen in bedeutend besser ausgebildeten und größeren Kristallen erscheint. Der Umstand, daß die empfindlichen Phenolbasen weder höherer Temperatur, noch Alkali oder dem Luftsauerstoff ausgesetzt zu werden brauchen, gestattet bei der hier beschriebenen Methode der Umkristallisation aus CO_2-gesättigtem Wasser eine größtmögliche Schonung derselben.

Experimenteller Teil.

1a) Oxim des Methylamino-propiophenons (II).

Das als Ausgangsmaterial verwendete Methylamino-propiophenon-hydrochlorid (I) wurde aus der frisch destillierten Base (Sdp. 128^0 bei 12 mm) durch Auflösen von 30 g Base in 20 ccm Alkohol und Zugabe von der berechneten Menge alkoholischer Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion bereitet. Der im Vakuum stark eingeengte Ansatz lieferte auf Ätherzugabe das Chlorhydrat vom Schmp. 174 – 177^0, während die Literatur einen Schmp. von 176 – 177^0 angibt[12].

1,995 g Methylamino-propiophenon-hydrochlorid (1 Mol), 1,390 g Hydroxylaminhydrochlorid (2 Mol) wurden in 15 ccm abs. Äthylalkohol mit 12,3 ccm einer Natriummethylatlösung (entsprechend 3 Mol) 5 Stunden unter Rückfluß gekocht, abgekühlt und vom ausgeschiedenen Salz filtriert. Das Filtrat wurde zur Trockene verdampft, mit Essigester aufgenommen und nach neuerlicher Filtration von etwas Salz die Essigesterlösung bis zur beginnenden Kristallisation eingeengt. Die isolierten Kristalle wurden mit eiskaltem Essigester gewaschen und bei 100^0 getrocknet. Man erhielt 0,744 g vom Schmp. 164 – 167^0.

Dasselbe Oxim konnte auch in wäßriger Lösung bereitet werden: 4,0 g Methylamino-propiophenon-hydrochlorid und 1,5 g Hydroxylaminhydrochlorid wurden in 4 ccm Wasser gelöst und mit der erkalteten Auflösung von 3,5 g Kalilauge in 10 ccm Wasser versetzt. Das Gemisch wird $^1/_2$ Stunde bei Zimmertemperatur geschüttelt, wobei sich ein Niederschlag ausscheidet. Nach $2^1/_2$stündigem Stehen wurde abgesaugt und mit Eiswasser nachgewaschen. Aus der Mutterlauge können noch weitere Mengen an Oxim gewonnen werden, indem man mit Essigsäure auf saure, dann mit Ammoniak auf alkalische Reaktion bringt, Ammonsulfat zusetzt und mit Essigester ausschüttelt. Zur Reinigung wird aus Essig-

[11] Taschenbuch für Chemiker und Physiker, S. 519.
[12] Frdl. **16**, 2834, und *Eberhard*, Arch. Pharmaz. 253, 87.

ester umgelöst. Schmp. 166 – 170°. Ausbeute 0,80 g. Die Mischprobe mit dem wie oben beschrieben bereiteten Oxim zeigte die Identität der beiden Verbindungen.

Hydrochlorid des Methylamino-propiophenon-oxims: 1,38 g Oxim des Methylamino-propiophenons (Schmp. 167°) wurden in möglichst wenig Alkohol gelöst, mit der berechneten Menge alkoholischer Salzsäure auf schwach kongosaure Reaktion gebracht und durch Zugabe einer Äther-Aceton-Mischung 1:1 zur kristallinen Abscheidung gebracht. Die isolierten Kristalle wurden mit Äther-Aceton und dann mit reinem Äther gewaschen. 1,46 g.

Zur Analyse löste man in Alkohol, engte auf etwa die Hälfte ein und schied wiederum durch Zugabe von Äther-Aceton ab. 1,43 g vom Schmp. 198° – 201°.

$C_{10}H_{15}ON_2Cl$ Ber. C 55,94, H 7,04, N 13,05, Cl 16,52,
Gef. C 56,15, H 7,16, N 12,98, Cl 16,35.

1b) Oxim des Phenylacetylcarbinols aus Methylamino-propiophenon (III aus I).

1,995 g Methylamino-propiophenon-hydrochlorid, 1,96 g Kaliumacetat (2 Mol) und 0,695 g Hydroxylaminhydrochlorid (1 Mol) wurden in 10 ccm Methanol eine Stunde am Rückflußkühler gekocht. Nach dem Erkalten filtrierte man vom ausgeschiedenen Salz und verdampfte das Filtrat im Vakuum. Der Rückstand wurde mit kalt-gesättigter Kaliumbikarbonatlösung verrieben, wobei das Harz kristallisierte. Man sog ab und wusch mit eiskaltem Wasser (760 mg). Zur Reinigung löste man in Äther, filtrierte und schied durch Zusatz von Petroläther (50 – 60°) wiederum ab. Die isolierten Kristalle wurden mit Petroläther-Äther (3:1) und schließlich mit reinem Petroläther gewaschen. 640 mg vom Schmp. 114 – 116°.

Zur Analyse wurde nochmals aus dem gleichen Lösungsmittelgemisch umgelöst, ohne daß aber der Schmelzpunkt erhöht werden konnte.

$C_9H_{11}O_2N$ Ber. C 65,43, H 6,71, N 8,47,
Gef. C 65,42, H 6,75, N 8,21.

Oximierung des Phenylacetylcarbinols (V → III): Phenylacetylcarbinol wurde nach *D. Hey*[13] dargestellt. Wir erhielten aus 10 g Mandelsäureamid 2,58 g des bei 120 – 126° und 16 mm siedenden Carbinols.

Zur Oximierung wurden 757 mg des Carbinols, 378 mg Hydroxylaminhydrochlorid und 545 mg Kaliumacetat in 10 ccm Methylalkohol $1^1/_2$ Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten trennte man vom ausgeschiedenen Salz, verdampfte das Filtrat, nahm mit Äther auf und filtrierte nochmals von ungelösten Anteilen. Der neuerlich hergestellte Trockenrückstand (780 mg) wurde aus Äther-Petroläther (50 – 60°) umkristallisiert. Man erhielt 336 mg vom Schmp. 111 – 113°. Die Mischprobe mit dem aus Methylaminopropiophenon erhaltenen Oxim vom Schmp. 114 – 116° lag bei 112 – 114°.

[13] *D. Hey,* J. Chem. Soc. London **1930**, 1232.

2) Einwirkung von Pyridin auf Methylamino-3,4-diacetoxy-acetophenon-hydrochlorid (VI → VII oder VIII).

6,05 g Methylamino-3,4-diacetoxy-acetophenon-hydrochlorid (vgl. 2. Mitt., dortselbst Formel IXa) wurden in 25 ccm abs. Pyridin warm gelöst und $1^1/_4$ Stunden bei 110° Badtemp. im verschlossenen Gefäß erhitzt. Der bei 100° und im Vakuum von 20 mm, schließlich 1 mm hergestellte Trockenrest wurde mit 20 ccm $2^1/_2$% iger Salzsäure aufgenommen und unter ständiger Sättigung mit Kochsalz viermal bei kongosaurer Reaktion mit Essigester ausgezogen. 3,87 g Rohprodukt, welches aus Aceton umgelöst, 3,08 g Kristalle vom Schmp. 169 – 170° ergab.

Zur Analyse wurde nochmals aus Aceton umgelöst, worauf der Schmp. 170 bis 171° erreicht wurde.

$C_{13}H_{15}O_5N$ Ber. C 58,86, H 5,70, N 5,28,
Gef. C 59,08, H 5,57, N 5,18.

Die Verbindung ist etwa in folgender Reihe der Lösungsmittel zunehmend schwerer löslich: Pyridin, Methanol und Alkohol, Aceton, Essigester.

Zur Basizität der Verbindung: Die Verbindung ist etwas in Wasser löslich, mit gegen Lackmus gut kenntlicher saurer Reaktion. – In $^1/_{10}$- und n-Salzsäure ist sie nicht leichter löslich als in Wasser, wohl hingegen löst sie sich besser in Kaliumbikarbonatlösung als in reinem Wasser. – Entsprechend diesem nicht basischen Charakter entsteht auch weder mit Pikrinsäure (in methanolischer oder heißer, wäßriger Lösung) eine Fällung, noch mit Tetranitromethan in Chloroform eine Färbung. Auf Grund der negativen Reaktion mit Tetranitromethan kann man annehmen, daß die im Vergleich mit dem 3, 4, N-Triacetoxy-adrenalon (vgl. 1. Mitt., dort Formel VI) zu beobachtende bedeutend größere Unbeständigkeit gegenüber Kaliumpermanganat in Aceton auf die Gegenwart einer unveresterten Phenolgruppe zurückzuführen ist.

Bei einem Versuch der Hochvakuumdestillation der Verbindung konnten aus dem bei 200° Luftbadtemp. erhaltenen öligen Destillat über 30% des angesetzten Materials nach dem Umlösen aus Äther-Aceton unverändert regeneriert werden.

2a) Methylierung der Verbindung vom Schmp. 171° mit Diazomethan (VII, bzw. VIII → IX): Die Phenolnatur der Verbindung vom Schmp. 171° wurde weiterhin durch die Darstellung eines Methyläthers mit Diazomethan bewiesen: 400 mg der Verbindung wurden in 4 ccm Methanol suspendiert und mit der aus 1 ccm Nitrosomethylurethan bereiteten Diazomethanlösung in Äther versetzt. Nach Stehen über Nacht stellte man den Trockenrest her, welcher nach dem wiederholten Umlösen aus Äther-Aceton schließlich 111 mg Kristalle vom Schmp. 97 – 99° lieferte.

$C_{14}H_{17}O_5N$ Ber. C 60,20, H 6,14, N 5,02, CH_3O 11,11,
Gef. C 60,30, H 6,04, N 5,33, CH_3O 11,81.

2b) Verseifung der Verbindung vom Schmp. 171° zu Methylamino-3,4-dioxy-acetophenon-hydrochlorid (Adrenalon). 2,0 g der Verbindung wurden mit 10 ccm 10% iger Salzsäure im Bad von 120° unter Rückfluß

erhitzt, wobei man durch die Lösung einen Stickstoffstrom leitete. Nach 5stündiger Hydrolyse stellte man den Trockenrückstand im Vakuum her und brachte ihn durch Zugabe von Alkohol-Äther zur Kristallisation. 1,48 g vom Schmp. 230°, welcher durch nochmaliges Umlösen aus Methanol-Alkohol sich nicht weiter erhöhen ließ.

$C_9H_{12}O_3NCl$ Ber. C 49,66, H 5,56, N 6,44, Cl 16,29,
Gef. C 49,50, H 5,73, N 6,46, Cl 16,30.

2c) Acetylierung der Verbindung vom Schmp. 171° zu Acetyl-methylamino-3,4-diacetoxy-acetophenon (Triacetyl-adrenalon). 500 mg der Verbindung wurden mit 3 ccm reinstem Essigsäureanhydrid im schwachen CO_2-Strom 3 Stunden im Bade von 130° erhitzt. Der bei 100° und 1 mm hergestellte Eindampfrest wurde aus Essigester-Äther kristallisiert. 447 mg vom Schmp. 111 – 112°. Die Mischprobe mit dem nach der 1. Mitt.[1] hergestellten Triacetyl-adrenalon (vgl. 1. Mitt., dort Formel VI) vom Schmp. 114° lag bei 112 – 114°.

3) Kondensation von rac. Adrenalin mit Opiansäure (Xa).

7,32 g rac. Adrenalinbase wurden zu der ca. 80° warmen Auflösung von 8,40 g Opiansäure in 32 ccm reinstem Pyridin im Laufe von 23 Min. in Anteilen eingetragen. Dabei wurde durch den Ansatz ein schwacher CO_2-Strom geleitet. Nach weiteren 5 Min. setzt die Ausscheidung des Kondensationsproduktes ein, ohne daß alles Adrenalin in Lösung gegangen wäre. Man hielt noch 30 Min. in dieser Anordnung und suchte durch Rühren die Reste der Base in Lösung zu bringen. Darauf verschloß man in der CO_2-Atmosphäre und stellte $1^1/_2$ Stunden den Ansatz in den Trockenschrank von 100° und ließ ihn anschließend noch 2 Tage bei Zimmertemperatur stehen. Zur Aufarbeitung wurde abgesaugt, mit ca. 30 ccm eiskaltem Pyridin nachgewaschen und dieses schließlich durch Äther verdrängt. Man erhielt 12,09 g Rohprodukt (80 % d. Th.), welches sich nach bei 150° beginnender Braunfärbung bei 223° zersetzte. Zur Reinigung des Rohproduktes wurden 3,35 g desselben mit 62 ccm 5%iger gekühlter Sodalösung gelöst, von einer geringen Trübung durch Zusatz von etwas Kieselgur und anschließende Filtration getrennt und das Filtrat mit 10 ccm Eisessig auf $p_H = 4$ gebracht, wobei eine starke Fällung erfolgte. Nach Stehen über Nacht im Eis wurde der sehr feine Niederschlag auf der Zentrifugennutsche abgeschleudert und viermal mit Eiswasser gewaschen. Nach dem scharfen Abschleudern trocknete man über Kali und Kieselgel im Exsikkator, zerrieb in der Reibschale und trocknete 2 Stunden bei 100° und 1 mm bis zur Gewichtskonstanz. Man erhielt 2,19 g Kristalle vom Zersetzungspunkt 230°, die unter dem Mikroskop anscheinend einheitliche spitze Nädelchen vorstellten. Die Analyse der Substanz zeigte aber ihre noch nicht völlige Reinheit an.

$C_{12}H_{21}O_7N$ Ber. C 60,79, H 5,64, N 3,73, CH_3O 16,54,
Gef. C 57,61, H 6,03, N 3,56, CH_3O 15,85.

Das Kondensationsprodukt ist in den meisten organischen Lösungsmitteln schwer löslich. So löste es sich z. B. nicht in heißem Chloroform, Dioxan oder Essigester; hingegen gelingt es, in heißem Pyridin eine Lösung zu erzielen. Es ist unlöslich in Eisessig auch beim Erwärmen, löst sich jedoch sofort nach dem Verdünnen des Eisessigs mit Wasser. Während es in Kaliumbikarbonatlösung unlöslich ist, wird es von Soda gelöst (Gegensatz zu Adrenalin). Die Lösung in Soda gibt mit Eisenchlorid eine starke Farbreaktion. Auch in verdünnter Salzsäure löst sich die Verbindung auf. Es gelingt jedoch infolge der Hydrolyse des Hydrochlorides nicht, neutral regierende Lösungena der Verbindung herzustellen. Das gleiche ist der Fall, wenn man Lösungen des Natriumsalzes herzustellen versucht. Auch diese hydrolysieren zu stark.

3 a) *Methylierung des Kondensationsproduktes durch Diazomethan (X b).* 500 mg des Kondensationsproduktes wurden in 5 ccm abs. Methanol aufgeschlämmt und mit einer aus 2,5 ccm Nitrosomethylurethan bereiteten ätherischen Diazomethanlösung übergossen. Nach 40-stündigem Stehen bei 0° zerstörte man Reste des Diazomethans durch eine Spur Eisessig, wusch die Ätherlösung mit Kaliumbikarbonatlösung und erhielt 470 mg kristallinen Ätherextrakt, welcher durch eine Verunreinigung unbekannter Art gelb gefärbt war. Das Rohprodukt läßt sich gut aus Aceton-Äther kristallisieren, doch wird dabei der hartnäckig anhaftende Farbstoff nicht entfernt. Zur Reinigung löste man daher 460 mg des Rohproduktes in reinem Benzol und goß durch eine aus 6 g Aluminiumoxyd bereitete Säule. Man wusch mit Benzol solange nach, bis die Gelbfärbung ins Filtrat zu gelangen drohte. Der Eindampfrest der Benzolfiltrate (340 mg) wurde sofort aus Aceton-Äther umgelöst, wobei ein Schmp. von 129 bis 130° erzielt wurde, der sich durch weiteres Umlösen nicht mehr veränderte. Die völlige Analyse dieser Verbindung beweist die Richtigkeit der angenommenen Konstitution (X b) und rückschließend auch die der Vorstufe, der Aminosäure (X a).

$C_{22}H_{27}O_7N$ Ber. C 63,29, H 6,52, N 3,36, CH_3O 37,17,
Gef. C 63.53, H 6,53, N 3,33, CH_3O 37,54.

3 b) *Kondensation von Methylamino-methyl-3-oxyphenyl-carbinol mit Cyclohexanon (XI).* 10 g rac. Methylamino-methyl-3-oxyphenylcarbinol[14] wurden mit 26 ccm Cyclohexanon (ca. 4 Mol) bei 155° 15 Min. lang gekocht. Darauf wurde die Lösung bei 100° Badtemp. im Vakuum von 2 mm zum Sirup verdampft (17,7 g). Diese wurde nun im Vakuum von 0,02 mm bei einer Luftbadtemp. von 200° destilliert, wobei ein Sdp. von 160° (unkorr.) beobachtet wurde. Man erhielt 12,3 g eines hellen Öles (83 % d. Th.), welches bei Zimmertemperatur glasartig erstarrte. – Trotz des zu tief liegenden Kohlenstoffwertes der Analyse glauben wir, daß das gesuchte Kondensationsprodukt der Formel XI vorliegt.

$C_{15}H_{21}O_2N$ Ber. C 72,84, H 8,56, N 5,66,
Gef. C 71,06, H 8,69, N 5,84.

[14] *Legerlotz,* Chem. Zbl. **1930 I,** 586.

4) Zur Löslichkeit der rac. Adrenalinbase.

a) Es wurde zum Vergleich der Löslichkeit Adrenalinbase in Sodalösung (ca. $^1/_2$ ccm pro mg) vom p_H-Wert 9 (Lyphan), Glykokoll-Natronlauge-Puffer und Boratpuffer desselben p_H-Wertes zu lösen versucht. Nur in der Boratpufferlösung geht Adrenalinbase bei Zimmertemperatur glatt in Lösung, womit erwiesen ist, daß es sich in diesem Falle um eine spezielle Wirkung des Borations handelt. Adrenalonbase löst sich in gleichem Puffergemisch erst beim Erwärmen.

Auch das unter 3) beschriebene Kondensationsprodukt des rac. Adrenalins mit Opiansäure geht bei Zimmertemperatur in dem Boratpuffer in Lösung. Aus dieser Lösung konnte nach zweiwöchigem Stehen das Kondensationsprodukt durch Zugabe von verdünnter Salzsäure (1 : 1) bis zur Kongo-Graufärbung wieder abgeschieden werden. (Die Konzentration der Lösung hatte 187 mg auf 20 ccm Boratpuffer entsprochen.)

b) Löslichkeit des Adrenalins in CO_2-übersättigtem Wasser: 1,003 g Adrenalin wurden in 100 ccm Wasser, welches vorher mit CO_2 durchströmt worden war, eingetragen und im Schüttelgefäß nach dem Evakuieren des Gasraumes und Auffüllen mit CO_2 bis zu 2,6 at Überdruck 2 Stunden bei Zimmertemperatur geschüttelt. Die Base war ganz in Lösung gegangen. Zur Abscheidung wurde die Lösung auf ca. 30 ccm im Vakuum von 20 mm bei einer Badtemp. von ca. 40° eingeengt, worauf die Base sich in hübschen Kriställchen abschied. Man sog ab und wusch mit Wasser, dann Aceton und schließlich Äther. 850 mg (85 %), deren Schmelzpunkt im Vergleich zum Ausgangsmaterial sich von 200° auf 207° erhöht hatte.

Adrenalonbase ist, in gleicher Weise behandelt, in CO_2-übersättigtem Wasser nur zu ca. 0,11 % löslich.

Sehr gut hingegen löst sich die Base des Methylamino-methyl-3-oxyphenylcarbinols (Adrianol, l-Form). Während 1 g der Base sich, mit 5 ccm siedendem Wasser übergossen, nicht auflösten, geht dieselbe Gewichtsmenge der Base mit 5 ccm CO_2-übersättigtem Wasser bei 3 at CO_2-Druck bei Zimmertemperatur momentan in Lösung. Nach dem Einengen der klaren Lösung auf 3 ccm (Vak.) schieden sich 80 % der Base als schönes Kristallisat ab.

c) Löslichkeit von Morphinbase in CO_2-übersättigtem Wasser: 1,0 g rohe Morphinbase wurden mit 50 ccm CO_2-gesättigtem Wasser übergossen und unter Schütteln in der bei b) beschriebenen Weise unter 2,6 at CO_2-Druck bei Zimmertemperatur nach einer Stunde in Lösung gebracht. Man filtrierte von einer Spur Ungelöstem und engte das Filtrat bei 20 mm auf 22 ccm ein. Es entstand eine sehr schöne Kristallisation, welche schon nach der Filtration eingesetzt hatte. 890 mg Kristalle, deren Zersetzungspunkt wie der des Ausgangsmaterials bei 250° lag.

Über die Kondensation von Acrylester mit Formylaminen.

Von O. Hromatka und E. Eiles †.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 12. April 1946. Vorgelegt in der Sitzung am 29. Mai 1947.)

Im Zusammenhang mit anderen Arbeiten waren wir vor die Aufgabe gestellt, β-Methylamino-propionsäureester in etwas größerer Menge herzustellen und fanden bei der Durchsicht der Literatur, daß hiefür kein geeignetes Verfahren zur Verfügung steht. Am ausführlichsten wurde die Verbindung von *K. Morsch*[1] beschrieben, der sie bei der Umsetzung von 1 Mol Methylamin mit 1 Mol Acrylsäuremethylester bei Zimmertemperatur in einer Ausbeute von 24,5% neben 35% β,β′-Methyliminodipropionsäure-dimethylester erhalten hatte.

Die Feststellung von *Morsch*, daß die Entstehung des Methylaminopropionsäureesters in Äthylalkohol besser erfolgt als in Methanol, gestattete die Annahme, daß die Bildung des Monopropionesters in hydrophoben Lösungsmitteln noch günstiger wäre. Ein von uns durchgeführter Versuch, die Reaktion zwischen Methylamin und Acrylsäuremethylester in Benzollösung auszuführen, zeigte aber, daß dies nicht der Fall ist. Es wurde fast ausschließlich β,β′-Methylimino-dipropionsäure-dimethylester erhalten.

Auch andere Versuche, durch Änderung der Reaktionsbedingungen die Bildung des Monopropionesters zu bevorzugen, schlugen fehl.

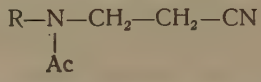
Ohne Erfolg blieben auch Versuche, Methylaminchlorhydrat in Methanollösung mit Acrylsäuremethylester umzusetzen. Das Salz reagiert überhaupt nicht mit Acrylester; setzt man aber durch Zugabe eines Tropfens alkoholischer Kalilauge eine geringe Menge Methylamin in Freiheit, so erfolgt die Reaktion unter fast ausschließlicher Bildung von β,β′-Methylimino-dipropionsäure-dimethylester. Dabei wird außerdem ein Großteil des Acrylesters durch Polymerisation verändert.

Wir versuchten daher, das Methylamin zu acylieren und die Acylverbindung mit Acrylsäuremethylester umzusetzen. Als Acylrest schien

[1] Mh. Chem. **63**, 230 (1933).

uns in erster Linie die Formylgruppe günstig zu sein, weil sich diese unter dem Einfluß von Mineralsäuren bedeutend leichter abspalten läßt als andere Acylreste.

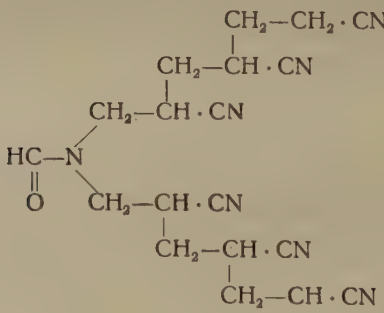
Ähnliche Umsetzungen wurden in jüngster Zeit in Patentschriften der I. G. Farbenindustrie A. G.[2] angegeben. Dort wurden Acylverbindungen von Ammoniak und niedrigen aliphatischen Aminen unter dem Einflusse basischer Katalysatoren, wie NaOH, mit Acrylsäurenitril in Verbindungen der allgemeinen Formel I umgesetzt.



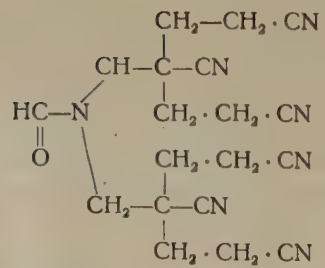
I

Auch die Ausdehnung der Reaktion auf die Ester der Acrylsäure wurde in einem Patente beansprucht, doch wurde sie nur durch ein einziges Beispiel, nämlich die Umsetzung von α, γ-Dioxy-β, β-dimethylbuttersäureamid mit Acrylsäureäthylester belegt.

Es war zu vermuten, daß durch die basischen Katalysatoren der Acrylsäureester weitgehend durch Verseifung und Polymerisation verändert würde. Aber auch bei der Verwendung von Acrylsäurenitril, bei dem die basischen Katalysatoren wohl keine Verseifung veranlassen können, erfolgten Sekundärreaktionen, und es ist im DRP. 735771 die Bildung der Verbindungen II, III und IV beschrieben.

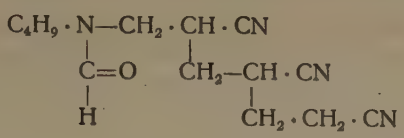


II



III

[2] F. P. 877.120 (1941), Chem. Zbl. **1943 I**, 1718; DRP. 734.725 (1940), Chem. Zbl. **1943 II**, 1233; DRP. 735.771 (1940), Chem. Zbl. **1944 I**, 183.



IV

Wir vermieden daher von vornherein die Anwendung alkalischer Kondensationsmittel und erreichten die Umsetzung des Formylmethylamins mit Acrylsäuremethylester bei erhöhter Temperatur. Es zeigte sich dabei, daß auch in Gegenwart eines Stabilisators für den Acrylester, z. B. Hydrochinon, die Anlagerung der Formylverbindung erfolgt und durch den Stabilisator die Polymerisation des Acrylesters verhindert wird.

Nun mußte noch aus dem erhaltenen Formyl-β-methylamino-propionsäure-methylester die Formylgruppe abgespalten werden, ohne gleichzeitig den Ester zu verseifen. Auch dies gelang, wenn man die Abspaltung des Formylrestes mit methylalkoholischer Salzsäure durchführte.

Durch die beschriebenen Reaktionen gelang es, β-Methylamino-propionsäuremethylester in verhältnismäßig guter Ausbeute zu gewinnen.

Wir setzten Formylmethylamin auch mit Acrylsäureäthylester um und erhielten den bisher unbekannten Formyl-β-methylamino-propionsäure-äthylester. Dieser wurde aus dem Reaktionsgemisch durch fraktionierte Destillation isoliert. Da aber die fraktionierte Destillation für die Reinigung von Analysenprodukten nicht genügte, wurde sie hier und bei den weiter unten beschriebenen Verbindungen durch die chromatographische Adsorption ergänzt. Bei dieser wurde das Rohprodukt in Tetrachlorkohlenstoff gelöst und durch eine so große Säule von Aluminiumoxyd, standardisiert nach *Brockmann*, chromatographiert, daß alles unveränderte Formylamin am Aluminiumoxyd adsorbiert wurde, während der gebildete Formylamino-propionsäure-äthylester im Filtrat gefunden wurde.

Im Falle des Formyl-methylamino-propionsäure-äthylesters führten wir die Abspaltung der Formylgruppe zur Vermeidung von Umesterungen natürlich in äthylalkoholischer Salzsäure durch und erhielten dabei den β-Methylamino-propionsäure-äthylester, der durch das Pikrat charakterisiert wurde.

Dann untersuchten wir die Reaktion mit anderen primären Aminen bzw. deren Formylverbindungen. Als Beispiel für ein alicyclisches Amin wählten wir Cyclohexylamin. Dieses führten wir durch Kochen mit Ameisensäure in die Formylverbindung über und erhielten daraus bei der Kondensation mit Acrylsäureäthylester den β-(Formylcyclohexylamino-)propionsäure-äthylester, der nach Abspaltung der Formylgruppe β-Cyclohexylamino-propionsäure-äthylester lieferte. Dieser wurde durch das Pikrat charakterisiert.

Als Vertreter für die aromatische Reihe verwendeten wir Anilin und erhielten auch hier aus dem Formanilid durch Erhitzen mit Acrylsäureäthylester den β-Formanilino-propionsäure-äthylester und durch Kochen dieser Verbindung mit alkoholischer Salzsäure den β-Anilino-propionsäure-äthylester. Diese Verbindung gab ein gut kristallisiertes Pikrolonat.

Beim Benzylamin, das wir auch heranzogen, war es von vornherein

nicht klar, in welcher Richtung β-Formyl-benzylamino-propionsäure-äthylester mit alkoholischer Salzsäure gespalten würde, denn es ist bekannt, daß die Benzylreste von N-Benzylverbindungen mit starken Säuren, wie Salzsäure, abgespalten werden. Trotzdem gelang es auch in diesem Falle, β-Benzylamino-propionsäure-äthylester zu gewinnen, der durch das Hydrochlorid charakterisiert wurde.

Als Beispiel für ein heterocyclisches Amin zogen wir das 3-Aminopyridin heran. Diese Verbindung wurde von *Gitselts* und *Wibaut*[3] aus 3-Brompyridin mit Ammoniak erhalten und durch Erhitzen mit Ameisensäureäthylester in das von *Plazek*[4] auf anderem Wege dargestellte 3-Formamino-pyridin übergeführt. Auch hier gelang die Umsetzung mit Acrylsäureäthylester, allerdings nur in einer Ausbeute von 38%. Der Formyl-3-amino-pyridino-propionsäure-äthylester wurde als Pikrolonat isoliert.

Natürlich war es auch von Interesse, die Reaktion des Formamids selbst mit Acrylester zu untersuchen. Es konnten dabei sowohl β-Formamino-propionsäure-äthylester als auch β,β′-Formimino-dipropionsäure-diäthylester entstehen. Tatsächlich entstanden beide Verbindungen nebeneinander. Die Abspaltung der Formylgruppe wurde im Rohprodukt durchgeführt und β-Amino-propionsäure-äthylester (β-Alaninester) und β,β′-Imino-dipropionsäure-diäthylester durch fraktionierte Destillation getrennt.

Wir sind zwar überzeugt, daß sich die Ausbeute des β-Alaninesters bei geänderten Versuchsbedingungen noch wesentlich erhöhen ließe, glauben aber nicht, daß das Verfahren zu einer einfachen Synthese des β-Alanins, das ja als Spaltstück der Panthothensäure besonderes Interesse gefunden hat, herangezogen werden kann. Der bei dieser Reaktion entstandene β-Amino-propionsäure-äthylester wurde durch das saure Oxalat und durch das Styphnat und der β,β′-Imino-dipropionsäure-diäthylester durch das saure Oxalat charakterisiert.

Die Aminopropionsäureester mit 1- oder 2-Wasserstoffatomen am Stickstoff erleiden außerdem beim Aufbewahren weitere Umsetzungen, die zur Abscheidung fester Substanzen führen und wahrscheinlich auf einer Säureamidbildung beruhen. Die Salze dieser Verbindungen sind dagegen beständig.

Sämtliche hergestellten Formylamino-propionester spalten beim längeren Aufbewahren oder bei der Destillation langsam Acrylester ab, wie durch den Geruch festgestellt werden konnte.

Nun versuchten wir noch die Umsetzung von Formylverbindungen sekundärer Basen mit α-Crotonsäureäthylester. Eigenartigerweise ging diese Reaktion nicht so vor sich wie beim Acrylester. Als Beispiel wählten wir Formanilid, das wir mit α-Crotonsäureäthylester ohne Zusatz eines Stabilisators 14 Stunden auf 220 – 230° erhitzten. Das einzige von uns aus dem Reaktionsgemisch isolierte Produkt war das Anilid der Crotonsäure.

---

[3] Rec. Trav. chim. Pays-Bas **60**, 176–84 (1941), Chem. Zbl. **1941 II**, 342.

[4] *E. Plazek, A. Marcinkow* und *Ch. Stammer,* Roczniki Chem. **15**, 365–77 (1935), Chem. Zbl. **1936 I**, 1220.

Experimenteller Teil.

β-Methylamino-propionsäure-methylester (A).

6,75 g *Methylammoniumchlorid,* 8,6 g *Acrylsäuremethylester* und 20 ccm Methanol wurden mehrere Stunden unter Rückfluß gekocht. Bei dieser Versuchsanordnung trat keine Reaktion ein.

Bei einem weiteren Versuch wurde zum gleichen Ansatz noch 1 Tropfen 50%iger Kalilauge zugegeben und dann ½ Stunde unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde das Methanol abdestilliert und der Rückstand mit Wasser behandelt, worin er sich bis auf kautschukartig polymerisierten Acrylester löste. Die Lösung wurde mit Kaliumkarbonat gesättigt und ausgeäthert. Durch Fraktionieren des Ätherrückstandes bei 11 Torr wurden nur geringe Mengen einer Fraktion 50—70° erhalten, die vielleicht den *β-Methylamino-propionsäure-methylester* enthalten mochte. Die Hauptmenge siedete bei 132° und war *β, β'-Methylimino-dipropionsäure-dimethylester.*

Formyl-β-methylamino-propionsäure-methylester.

5,9 g (0,10 Mol) *Formylmethylamin* und 12,9 g (0,15 Mole) mit 0,1% Hydrochinon stabilisierter *Acrylsäuremethylester* wurden im Rohr 17 Stunden auf 150° erhitzt. Dann wurde unter Verwendung eines Kolbens mit eingebauter *Widmer* Spirale[5] fraktioniert. Nach dem Abdampfen von wenig unverändertem Acrylester, $Sdp._{750}$ 83—86°, Temperatur der *Lösung* bis 120° ansteigend, wurde im Vakuum fraktioniert und 1,18 g eines Öles vom $Sdp._{19}$ 84—87° erhalten, während die Hauptmenge — 10,42 g — bei 1,5 Torr und 108—112° überging. Letztere Verbindung war *Formyl-β-methylamino-propionsäure-methylester* und wurde zur Analyse durch Wiederholung der Destillation gereinigt. $Sdp._{11}$ 122—126°, $Sdp._{0,5}$ 92—96°. Farblose ölige Flüssigkeit mit schwachem Geruch nach Acrylester; leicht löslich in Alkoholen, Äther und Wasser.

$C_6H_{11}O_3N$ (145,16)	Ber. N 9,65,		OCH_3 21, 38,
	Gef. N 9,58	9,69,	OCH_3 21,37, 21,45.

Über den Einfluß von Veränderungen der Reaktionsbedingungen orientiert die Tab. 1, die besonders die Notwendigkeit hoher Temperaturen zeigt. Hydrochinon verbessert die Ausbeute, weil die Polymerisation des Acrylesters zurückgedrängt wird. Das im Versuch 6 erhaltene Rohprodukt enthielt noch viel stickstofffreie Verbindungen, die Ausbeute an reinem Formyl-β-methylamino-propionsäure-methylester wurde nicht bestimmt, lag aber *wesentlich* tiefer als die des Rohproduktes. Versuch 4 der Tabelle ist oben beschrieben.

---

[5] *Bernhauer,* Einführung in die organisch-chemische Laboratoriumstechnik, 2. Aufl. S. 103. Wien, Springer-Verlag, 1939.

Tabelle 1.

Nr.	Formyl-methylamin	Acrylsäure-methylester	Katalysator oder Stabilisator	Ausführung	Formyl-β-methylamino-propionsäuremethylester (oder rückgew. Ausgangsstoffe)
1	2,95 g	6,45 g	0,1% Hydrochinon	3 Stdn. unter Rückfluß gekocht	2,15 g Formylmethylamin *zurück*
2	5,9 g	12,9 g	0,1% Hydrochinon	16 Stdn. 100°	10,75 g Acrylester *zurück*
3	5,9 g	12,9 g	0,2 g KOH	3 Stdn. 84–86°	Keine Reaktion
4	5,9 g	12,9 g	0,1% Hydrochinon	17 Stdn. 150°	10,72 g . . . 74% d. Th.
5	20,0 g	58,5 g	0,26 g Hydrochinon	8 Stdn. 160 bis 170°	28,0 g . . . 57,0% d. Th.
6	12,9 g	38,7 g	–	8 Stdn. 155°	13,3 g *Rohprodukt* (41,9% d. Th.)

β-Methylamino-propionsäure-methylester (B).

2,0 g *Formyl-methylamino-propionsäure-methylester* wurden mit 20 ccm 2,5n-methanolischer Salzsäure 4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Eindampfen der Lösung im Vakuum wurde der Rückstand in wenig Eiswasser gelöst und ausgeäthert. Dann wurde die wäßrige Lösung unter Kühlung mit Kaliumkarbonat gesättigt und erneut ausgeäthert. Letztere Ätherlösung wurde über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und das Öl im Kugelrohr destilliert. 11 Torr, Luftbad 40 – 70°, Ausb. 1,1 g (68% d. Th.).

Zum Vergleich wurde die Verbindung nach *K. Morsch*[1] mit Phenylisocyanat in *β-(N²-Phenyl-N¹-methylureido-)propionsäure-methylester* vom Schmp. 58 – 59° verwandelt.

Bei längerem Aufbewahren wird die Base unter Bildung von Kondensationsprodukten zähflüssig.

Formyl-β-methylamino-propionsäure-äthylester.

4,72 g *Formylmethylamin* und 12,0 g mit 0,1% Hydrochinon stabilisierter *Acrylsäureäthylester* wurden im Rohr 11 Stunden auf 160 – 165° erhitzt. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Acrylesters wurde bei 11 Torr fraktioniert. *Formyl-β-methylamino-propionsäure-äthylester,* farbloses Öl, $Sdp._{11}$ 134 – 136°; Ausb. 6,0 g (47% d. Th.).

Um für die Analyse die letzten Spuren des *Formylmethylamins* zu entfernen, wurden 1,67 g des Rohproduktes in 20 ccm Tetrachlorkohlenstoff gelöst, durch eine 10 cm hohe Aluminiumoxydsäule von 1 cm Durchmesser chromatographiert und mit 20 ccm Tetrachlorkohlenstoff nachgewaschen.

Ein Vorversuch hatte gezeigt, daß 1 Teil Formylmethylamin aus einer Lösung von 0,1 g in 40 ccm Tetrachlorkohlenstoff auf ca. 3 Teilen Alu-

miniumoxyd nach *Brockmann* adsorbiert wird, während Formyl-β-methylamino-propionsäure-äthylester im Durchlauf gefunden wird.

Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand aus einem Kugelrohr bei 11 Torr nochmals destilliert.

$C_7H_{13}O_3N$ (159,18) Ber. N 8,80 Gef. N 8,88.

β-Methylamino-propionsäure-äthylester.

3,0 g der obigen Formylverbindung wurden mit 30 ccm 10%iger absol.-alkohol. Salzsäure 2 Stunden unter Rückfluß gekocht.

Die Gewinnung der Base erfolgte wie beim *β-Methylamino-propionsäure-methylester.* Base im Kugelrohr destilliert, 11 Torr, Luftbadtemp. 55°, Ausb. 1,1 g (44,5% d. Th.). Farbloses Öl, das sich beim längeren Stehen zu festen Stoffen kondensiert.

Pikrat: Aus der Base mit Pikrinsäure in Ätherlösung; gelbe Kristalle, die in wenig heißem Alkohol gelöst und durch Zusatz von Petroläther kristallisiert erhalten wurden. Schmp. 91°.

$C_{12}H_{16}O_9N_4$ (360,28) Ber. N 15,55 Gef. N 15,62.

β-Formanilino-propionsäure-äthylester.

6,5 g *Formanilid* und 10,0 g mit Hydrochinon stabilisierter *Acrylsäure-äthylester* wurden im Bombenrohr 8 Stunden auf 210 – 220° erhitzt. Der überschüssige Acrylester wurde im Wasserstrahlvakuum entfernt und der Rückstand bei 0,05 Torr fraktioniert, wobei die Hauptmenge bei 136 – 144° als schwachgelbes Öl überging. Ausb. 7,9 g (67% d. Th.).

Zur Analyse wurde die Verbindung in Tetrachlorkohlenstoff gelöst und durch eine Aluminiumoxydsäule filtriert, um die letzten Anteile von *Formanilid* zurückzuhalten. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand nochmals im Hochvakuum destilliert. $Sdp._{0,05}$ 144 – 148°.

$C_{12}H_{15}O_3N$ (221,25) Ber. N 6,33 Gef. N 6,36.

β-Anilino-propionsäure-äthylester.

4,0 g *β-Formanilino-propionsäure-äthylester* wurden mit 40 ccm 10%iger absoluter alkoholischer Salzsäure 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde die Base im Kugelrohr destilliert. $Sdp._{11}$ bei der Luftbadtemp. 130 – 135°, farblose Flüssigkeit, Ausb. 2,1 g (60,0% d. Th.).

Pikrolonat: 0,9 g Base wurden mit der alkoholischen Lösung von 1,23 g Pikrolonsäure versetzt. Die Kristalle wurden aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 160 – 161°.

$C_{21}H_{23}O_7N_5$ (457,43) Ber. N 15,32, OC_2H_5 9,85 Gef. N 15,82, OC_2H_5 9,55.

β-Formyl-benzylamino-propionsäure-äthylester.

13,5 g *Formylbenzylamin* und 15,0 g mit Hydrochinon stabilisierter *Acrylsäureäthylester* wurden 12 Stunden im Rohr auf 180 – 210° erhitzt.

Nach dem Abdampfen des überschüssigen Acrylesters bei Wasserstrahlvakuum wurde der Rückstand bei 0,05 Torr fraktioniert. Die Hauptmenge ging als farblose Flüssigkeit bei 148 – 150° über. Ausb. 14,22 g (60,5% d. Th.).

20,1 g (in mehreren Ansätzen gewonnen) wurden in 80 ccm Tetrachlorkohlenstoff gelöst, durch Aluminiumoxyd filtriert und mit 30 ccm Tetrachlorkohlenstoff gewaschen. Das nach dem Abdampfen des Lösungsmittels zurückbleibende Öl wurde nochmals destilliert, $Sdp._{0,05}$ 147 – 149°.

$C_{13}H_{17}O_3N$ (235,27) Ber. N 5,95 Gef. N 6,12.

β-Benzylamino-propionsäure-äthylester.

3,3 g *β-Formylbenzylamino-propionsäure-äthylester* wurden mit 35 ccm 10%iger absoluter alkoholischer Salzsäure 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die in normaler Weise erhaltene Base wurde im Kugelrohr destilliert. $Sdp._{11}$ bei der Luftbadtemp. 135 – 140°. Ausb. 1,9 g (65% d. Th.).

Hydrochlorid: Base in absolutem Alkohol gelöst und mit absoluter alkoholischer Salzsäure neutralisiert (Kongo). Bei der Zugabe von Äther kristallisiert das Hydrochlorid und wird aus Alkohol-Äther umkristallisiert. Schmp. 154°.

$C_{12}H_{17}O_2N \cdot HCl$ (243,73) Ber. N 5,75 Gef. N 5,63.

Formylcyclohexylamin.

9,9 g *Cyclohexylamin* wurde mit 5,4 ccm 85%iger Ameisensäure versetzt und das gebildete Wasser abdestilliert, bis der Siedepunkt des *Formylcyclohexylamins* erreicht war. $Sdp._{750}$ 260°; $Sdp._{11}$ 135 – 136°; Ausb. 10 g (78,5% d. Th.).

$C_7H_{13}ON$ (127,18) Ber. N 11,02 Gef. N 10,89.

β-(Formylcyclohexylamino-)propionsäure-äthylester.

12,7 g *Formylcyclohexylamin* und 15,0 g mit Hydrochinon stabilisierter *Acrylsäureäthylester* wurden im Bombenrohr 14 Stunden auf 200° erhitzt. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Acrylesters wurde bei 11 Torr fraktioniert. *β-(Formylcyclohexylamino-)propionsäure-äthylester,* farbloses Öl, $Sdp._{11}$ 175 – 178°, Ausb. 7,65 g (33,7% d. Th.).

β-Cyclohexylamino-propionsäure-äthylester.

3,0 g *β-(Formylcyclohexylamino-)propionsäure-äthylester* wurden mit 60 ccm 10%iger absol.-alkohol. Salzsäure 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Bei üblicher Aufarbeitung wurde der *β-Cyclohexylamino-propionsäure-äthylester* als Öl erhalten, das bei 11 Torr und einer Luftbadtemp. von 115 – 120° aus dem Kugelrohr destillierte.

Pikrat: Die aus der Base mit ätherischer Pikrinsäure erhaltenen Kristalle wurden in heißem Alkohol gelöst und mit Wasser gefällt. Schmp. 109 bis 111,5°.

$C_{17}H_{24}O_9N_4$ (428,39) Ber. N 13,08 Gef. N 13,12.

β-Formamino-propionsäure-äthylester und β,β'-Formimino-dipropionsäure-diäthylester.

4,5 g (0,1 Mol) *Formamid* wurden mit 30,0 g (0,3 Mol) mit Hydrochinon stabilisiertem *Acrylsäureäthylester* im Rohr 14 Stunden auf 170 bis 180° erhitzt. Nach Entfernung des überschüssigen Acrylesters wurde der Rückstand bei 0,05 Torr fraktioniert.

I. Fraktion 113—116°, Ausb. 3,9 g,
II. Fraktion 166—171°, Ausb. 4,1 g.

Die *I. Fraktion* wurde in 30 ccm Tetrachlorkohlenstoff gelöst, durch Aluminiumoxyd filtriert und mit 20 ccm Lösungsmittel nachgewaschen. Nach dem Eindampfen des Filtrates wurde der Rückstand nochmals im Kugelrohr bei 0,05 Torr und einer Luftbadtemp. von 90—105° destilliert. Die Verbindung war *β-Formamino-propionsäure-äthylester.* Ausb. 27% d. Th.

$C_6H_{11}O_3N$ (145,16) Ber. N 9,65 Gef. N 9,72.

Die *II. Fraktion* wurde ebenfalls in Tetrachlorkohlenstoff gelöst und durch Aluminiumoxyd filtriert. Der Rückstand des Filtrates wurde bei einer Luftbadtemp. von 125—135° und 0,05 Torr aus einem Kugelrohr destilliert. Die Verbindung war *β,β'-Formimino-dipropionsäure-diäthylester.*

$C_{11}H_{19}O_5N$ (245,27) Ber. N 5,71 Gef. N 5,81.

β-Alaninäthylester und β,β'-Imino-dipropionsäure-diäthylester.

Zur Darstellung dieser beiden Basen gingen wir nicht von den oben beschriebenen Formylverbindungen aus, sondern unterwarfen das bei der Umsetzung von *Formamid* mit *Acrylsäureäthylester* erhaltene Rohprodukt der Verseifung.

4,5 g (0,1 Mol) *Formamid* und 30 g (0,3 Mol) *Acrylsäureäthylester* wurden im Rohre 24 Stunden auf 170—180° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde mit 100 ccm 10%iger absol.-alkohol. Salzsäure unter Rückfluß gekocht. Nach dem Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand in Wasser gelöst, mit Kaliumkarbonat gesättigt und mit Äther ausgeschüttelt. Der Ätherrückstand wurde fraktioniert.

I. Fraktion $Sdp._{11}$ 50—53°. Die Verbindung ist *β-Alaninäthylester* und wurde als farbloses Öl in einer Ausb. von 1,25 g (10,7% d. Th.) erhalten.

Styphnat: In ätherischer Lösung gefällt und aus Alkohol-Äther umkristallisiert. Schmp. 141—142,5° u. Zers.

$C_{11}H_{14}O_{10}N_4$ (362,25) Ber. N 15,47 Gef. N 15,64.

Saures Oxalat: 1,2 g Base wurden in heißem Alkohol mit 1,3 g Oxalsäure versetzt. Die beim Erkalten ausfallenden Kristalle wurden nochmals aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 108°.

$C_7H_{13}O_6N$ (207,18) Ber. N 6,76 Gef. N 6,83.

II. Fraktion $Sdp._{11}$ 140 – 143°. Die Verbindung, die in einer Ausbeute von 4,08 g (18,8% d. Th.) erhalten wurde, war *β,β'-Imino-dipropionsäure-diäthylester.*

Saures Oxalat: Aus 0,85 g Base und 0,49 g Oxalsäure in Alkohol. Schmp. 176 – 177°.

$C_{12}H_{21}O_8N$ (307,29) Ber. N 4,56 Gef. N 4,45.

3-Formaminopyridin.

3,0 g *3-Aminopyridin,* das nach der Vorschrift von *Gitselts* und *Wibaut*[3] erhalten worden war, wurden mit 60 ccm *Ameisensäureäthylester* im Einschlußrohr 8 Stunden auf 130 – 140° erhitzt. Durch Fraktionieren des Reaktionsproduktes wurde *3-Formaminopyridin* vom $Sdp._{0,05}$ 105 – 110° erhalten. Ausb. 3,15 g (81% d. Th.). Aus Äther, in dem es schwer löslich ist, umkristallisiert. Schmp. 94°. Die Verbindung ist mit der aus *3-Aminopyridin* und *Ameisensäure* von *Plazek*[4] erhaltenen identisch.

Formyl-3-aminopyridino-propionsäure-äthylester.

1,2 g *3-Formaminopyridin* und 2,0 g mit Hydrochinon stabilisierter *Acrylsäureäthylester* wurden im Rohr 12 Stunden auf 130° erhitzt. Bei der Anwendung höherer Temperaturen tritt starke Verharzung auf. Das Reaktionsprodukt wurde im Kugelrohr fraktioniert, wobei der *Formyl-3-aminopyridino-propionsäure-äthylester* bei 0,05 Torr und der Luftbadtemp. 135 – 140° als Öl überging. Ausb. 0,87 g (39,2% d. Th.).

Pikrolonat: 0,1 g Base wurden mit einer Lösung von 0,12 g Pikrolonsäure in 5 ccm Alkohol versetzt und die erhaltenen Kristalle aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 129 – 131°.

$C_{21}H_{22}O_8N_6$ (486,43) Ber. N 17,28, OC_2H_5 9,26,
Gef. N 17,45, OC_2H_5 9,28.

Umsetzung von Formanilid mit α-Crotonsäureäthylester.

6,5 g *Formanilid* und 11,4 g *α-Crotonsäureäthylester* wurden im Rohr 14 Stunden auf 220 – 230° erhitzt. Der überschüssige Crotonsäureäthylester wurde bei Wasserstrahlvakuum abdestilliert und der zähflüssige Rückstand bei 0,05 Torr fraktioniert. Die einzige Verbindung, die dabei isoliert wurde, stammte aus der Fraktion 151 – 152° und erstarrte zu Kristallen, die nach dem Umlösen aus Äther und Fällen mit Petroläther bei 116° schmolzen. Dieser Schmelzpunkt und der Mischschmelzpunkt mit einem durch Erhitzen von *α-Crotonsäureäthylester* und Anilin erhaltenen *α-Crotonsäureanilid* zeigte, daß bei der Reaktion diese Verbindung entstanden ist. Der gewünschte *β-Formanilino-crotonsäure-äthylester* wurde im Reaktionsprodukt nicht gefunden.

Über eine Schnellmethode zur Bestimmung des Carotins.

Von **O. Hromatka** und **R. Kerl.**

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

Mit 1 Abbildung.

(Eingelangt am 12. April 1946. Vorgelegt in der Sitzung am 29. Mai 1947.)

Nach unseren heutigen Erkenntnissen wirken folgende Carotinfarbstoffe als Provitamin A:

1. Die im gesamten Pflanzenreich verbreiteten Farbstoffe α-, β- und das seltener vorkommende *γ-Carotin.*
2. Das in einzelnen Pflanzenteilen, z. B. im Gelbmais, reichlich vorhandene *Kryptoxanthin.*
3. Das in Blaualgen aufgefundene *Myxoxanthin*[1].
4. Die ebenfalls in Blaualgen vorkommenden Carotinfarbstoffe *Aphanin* und *Aphanicin*[2].
5. Das *Echinenon*[3] der Seeigel.

Praktische Bedeutung als Vitamin-A-Quelle für Mensch und Tier hat von all diesen Provitaminen nur das kurz als „Carotin" bezeichnete Gemisch von α-, β- und γ-Carotin, in dem das β-Carotin stets mengenmäßig vorherrscht und auch biologisch am wichtigsten ist, weil es bei der fermentativen Spaltung im tierischen Organismus 2 Moleküle Vitamin A liefert, während aus den anderen Provitaminen nur ein Molekül Vitamin A entstehen kann. Wenngleich durch die wichtigen Untersuchungen von

---

[1] *I. M. Heilbron, B. Lythgoe, R. F. Phipers,* Nature (London) **136,** 989 (1935); *I. M. Heilbron, E. G. Parry, R. F. Phipers,* Biochemic. J. **29,** 1376–81 (1935); Chem. Zbl. **1935 II,** 2529; *I. M. Heilbron, B. Lythgoe,* J. chem. Soc. London **1936,** 1376-80; Chem. Zbl. **1936, II,** 3803; *P. W. Carter, I. M. Heilbron, F. R. S. Lythgoe, B. Lythgoe,* Proc. Roy. Soc. (London) **128,** 82–109 (1939); Chem. Zbl. **1940 I,** 3938; *I. M. Heilbron,* J. chem. Soc. London **1942,** 79-89; Chem. Zbl. **1942 II,** 1806; *I. M. Heilbron,* Nature (London) **149,** 398–400 (1942); Chem. Zbl. **1942 II,** 2706.

[2] *J. Tischer,* Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **251,** 109 (1938); **260,** 257 (1939).

[3] *E. Lederer,* C. R. Acad. Sci. Paris **201,** 300 (1935); Chem. Zbl. **1936 I,** 3146; *E. Lederer* und *T. Moore,* Nature (London) **137,** 996–97 (1936); Chem. Zbl. **1936 II,** 3132.

Kuhn[4] und *Karrer*[5] die Trennung von α-, β- und γ-Carotin auf chromatographischem Wege durchgeführt wurde und seither auch in vielen analytischen Bestimmungsverfahren berücksichtigt wird, genügt es für viele praktische Bedürfnisse der Provitamin-A-Bestimmung in pflanzlichen und tierischen Rohstoffen, die Bestimmung des „Carotins" schlechtweg, also ohne Trennung in α-, β- und γ-Carotin auszuführen. Dies umsomehr, als beim Vergleich von chemisch bestimmtem Provitamin A und den durch den Tierversuch gefundenen Mengen größere Unterschiede z. B. durch unterschiedliche Resorption auftreten als durch die geringere Wirksamkeit der kleinen Mengen α- oder γ-Carotin.

Wegen der großen Wichtigkeit des Vitamins A für die Ernährung wurden in den beiden letzten Jahrzehnten eine sehr große Zahl von Analysenmethoden für das Provitamin A ausgearbeitet und veröffentlicht. Über die im Buche von *F. Gstirner,* Chemisch-physikalische Vitaminbestimmungs-Methoden[6], hinaus sind besonders im amerikanischen und englischen Schrifttum viele Analysenmethoden beschrieben, die zum Teil als vereinfachte Schnellmethoden gedacht sind. Es sollen daher in dieser Arbeit – ohne Anspruch auf Vollständigkeit — die neueren Arbeiten erwähnt werden.

Bei der Carotinbestimmung werden meistens die folgenden Arbeitsgänge angewendet:

1. Die *Extraktion* der Farbstoffe aus dem Pflanzenmaterial.
2. Die *Verseifung* der im Extrakte vorhandenen Ester, also besonders des Chlorophylls und der Farbwachse (Xanthophyllester).
3. Die Trennung des Carotins von den hydroxylhältigen Carotinfarbstoffen (Xanthophyll) durch *Entmischung* zwischen Benzin und Alkohol.
4. Die weitere Trennung der Carotinfarbstoffe durch die *chromatographische Adsorptionsanalyse.*
5. Die quantitative *Bestimmung* des nach 1 – 4 isolierten Carotins.

Die Extraktion von Pigmenten aus pflanzlichem Material bietet an sich keine Schwierigkeiten. Die besondere Empfindlichkeit des Carotins, besonders gegen Oxydation, erfordert aber eine besondere Auswahl der Lösungsmittel, von denen z. B. gechlorte Kohlenwasserstoffe ungeeignet sind, und eine vorsichtige und schnelle Extraktion unter milden Bedingungen. Seit den Arbeiten von *Willstätter* und *Stoll*[7] wird als Extraktionsmittel für die Pflanzenpigmente häufig bis in die neueste Zeit *Aceton* allein oder zusammen mit anderen Lösungsmitteln angewendet, so von *Russel, Taylor* und *Chichester*[8], von *Miller*[9], *Ferguson* und

---

[4] *R. Kuhn* und *E. Lederer,* Ber. dtsch. chem. Ges. **64,** 1349 (1931); *R. Kuhn* und *H. Brockmann,* Ber. dtsch. chem. Ges. **66,** 407 (1933).

[5] *P. Karrer, A. Helfenstein, H. Wehrli, B. Pieper, R. Morf,* Helv. chim. Acta **14,** 614 (1931).

[6] 2. Aufl. F. Enke-Verlag, Stuttgart 1940.

[7] *R. Willstätter* und *A. Stoll,* Untersuchungen über Chlorophyll, Julius Springer, Berlin 1913.

[8] *W. C. Russel, M. W. Taylor, D. F. Chichester,* Plant Physiol. **10,** 325 – 40 (1935); Chem. Zbl. **1935 II,** 2710.

[9] *E. S. Miller,* J. Amer. chem. Soc. **57,** 347 – 49 (1935); Chem. Zbl. **1935 II,** 2711.

Bishop[10], *Murri*[11], *Zimmermann, Tressler* und *Maynard*[12], sowie von *Petering* zusammen mit verschiedenen Mitarbeitern[13], endlich auch für die industrielle Extraktion von Carotin aus Pflanzen von *Schertz*[14]. Die Extraktion der Pflanzenpigmente mit Aceton ist eigentlich nur dann sinnvoll, wenn, wie bei *Willstätter,* auch das Chlorophyll, das in Aceton gut löslich ist, bestimmt werden soll. Bei frischen Pflanzen hat Aceton natürlich noch den Vorteil, daß die Pflanzen durch das Lösungsmittel entwässert werden. Aber letzteres erreicht man auch durch die Anwendung von Methyl- oder Äthylalkohol. Während man das Aceton durch Extraktion mit Wasser entfernen muß, können die alkoholischen Lösungen für die folgende Verseifung und Entmischung verwendet werden. So wurde auch die Extraktion mit Alkoholen mehrfach beschrieben, z. B. durch Rückflußkochen der Probe mit Alkohol von *Bolin* und *Khalapur*[15] und von *Moore*[16]. Wie aber *Menke*[17] feststellte, bleibt der Rückstand von pflanzlichem Material nach der Extraktion mit Methanol noch ziegelrot und gibt das Carotin erst bei der Behandlung mit Äther augenblicklich ab. Äther oder Petroläther (Normalbenzin, Skellysolve-Benzin usw.) allein kann man zwar bei getrocknetem Pflanzenmaterial verwenden. Schon im Jahre 1887 beschrieb *Arnaud*[18] die Extraktion grüner Pflanzen mit Petroläther; aber seine Angaben, daß nur Carotin und keine anderen Pflanzenpigmente von diesem Lösungsmittel aufgenommen werden, stimmen nicht, und man kann auch keineswegs durch eine kolorimetrische Analyse der nicht vorbehandelten Petrolätherlösung den Carotingehalt der Pflanzen bestimmen. *L. Zechmeister*[19] trocknet das Pflanzenmaterial vor der mit Äther ausgeführten Extraktion, *L. Wolff*[20] verwendet zur Trocknung der Frischpflanzen wasserfreies Natriumsulfat und extrahiert dann mit Petroläther. Günstiger ist es auf jeden Fall, die Extraktion der Pigmente durch gleichzeitige oder aufeinanderfolgende

---

[10] *W. S. Ferguson* und *G. Bishop,* Analyst **61,** 515–18 (1936); Chem. Zbl. **1936 II,** 3013.

[11] *J. K. Murri,* Biochimija (Russ.) **2,** 831–40 (1937); Chem. Zbl. **1938 II,** 1094.

[12] *W. J. Zimmermann, D. K. Tressler, L. A. Maynard,* Food Res. **5,** 93–101 (1940); Chem. Zbl. **1941 I,** 2743.

[13] *H. G. Petering, W. Wolman, R. P. Hibbard,* Ind. Eng. Chem. anal. Edit. **12,** 148–51 (1940); Chem. Zbl. **1940 I,** 3827; *H. G. Petering, P. W. Morgal, E. J. Miller,* Ind. Eng. Chem. ind. Edit. **32,** 1407–12 (1940); Chem. Zbl. **1941 I,** 1321; *P. W. Morgal, H. G. Petering, E. J. Miller,* Ind. Eng. Chem. ind. Edit. **33,** 1298–1302 (1941); Chem. Zbl. **1942 I,** 2428; *H. G. Petering, E. J. Benne, P. W. Morgal,* Ind. Eng. Chem. anal. Edit. **13,** 236 (1941); Chem. Zbl. **1942 II,** 2299.

[14] *F. M. Schertz,* Ind. Eng. Chem. ind. Edit. **30,** 1073–75 (1938); Chem. Zbl. **1939 I,** 3798; *F. M. Schertz* und *R. H. Sand,* A. P. 2098110; Chem. Zbl. **1938 I,** 1830.

[15] *D. W. Bolin* und *A. M. Khalapur,* Ind. Eng. Chem. anal. Edit. **10,** 417–18 (1938); Chem. Zbl. **1939 I,** 4132.

[16] *L. A. Moore,* Ind. Eng. Chem. anal. Edit. **12,** 726–29 (1940); Chem. Zbl. **1941 II,** 2715.

[17] *W. Menke,* Naturwiss. **28,** 31 (1940).

[18] *A. Arnaud,* C. R. Acad. Sci. Paris **104,** 1293 (1887).

[19] *L. Zechmeister,* V. Congrès international technique et chimique des industries agricoles, Schéveninque 20–21 (1937); Chem. Zbl. **1938 I,** 2392.

[20] *L. Wolff,* Z. Vitaminforschung **7,** 227 (1938).

Extraktion mit Alkoholen (am besten Methanol) und Petroläther oder Äther vorzunehmen, weil man dann, ohne ein drittes Lösungsmittel (Aceton) entfernen zu müssen, die Verseifung oder die Phasentrennung anschließen kann. So arbeiten z. B. *Kuhn* und *Brockmann*[21] und neben vielen anderen Autoren in neuester Zeit *Fujita, Narita* und *Ajisaka*[22]. Von *Moore* und *Ray Ely*[23] wurde endlich eine Schnellextraktion beschrieben, bei der unter Anwendung eines Rührapparates die Extraktion einer Analysenprobe mit einem Gemisch von 4 Teilen Alkohol und 3 Teilen Petroläther in 5 Minuten vollendet sein soll. Einen neuen Gedanken brachte die Arbeit von *Kuhn* und *Bielig*[24], in der das Carotin aus den in frischen Pflanzen (Möhren) vorliegenden Eiweißsymplexen durch den Zusatz der gleichen Menge einer 1,5 – 2,0 % igen Zephirollösung zum Pflanzenbrei abgelöst und dann mit Petroläther ausgeschüttelt wird.

Der zweite Arbeitsprozeß, die *Verseifung,* wird zweckmäßig zusammen mit dem dritten Vorgang, der *Entmischung,* behandelt. Denn die Verseifung hat folgende Aufgaben:

a) Soll sie im Extrakt vorhandene Chlorophylle in Alkalichlorophyllide verwandeln, die in wäßrig-alkoholischen Laugen löslich, in Äther oder Petroläther unlöslich sind und sich durch die folgende Entmischung vom Carotin trennen lassen.

b) Nach der Feststellung von *Borodin*[25] lassen sich die Carotinfarbstoffe in alkohollösliche und benzinlösliche einteilen. Zu den ersteren gehören hydroxylhältige Farbstoffe, die unter die Sammelbezeichnung Xanthophyll oder Phytoxanthin fallen; zu letzteren die Kohlenwasserstoffe Carotin, Lykopin, teilweise das eine einzige Hydroxylgruppe tragende Kryptoxanthin und endlich die mit Carbonsäuren veresterten Xanthophylle, die sogenannten Farbwachse. Diese Farbwachse gehen bei der Verseifung in Xanthophyll über, das jetzt bei der Verteilung in die Methanolschicht geht und von den Kohlenwasserstoffen getrennt werden kann.

c) Endlich erfaßt die Verseifung noch *ungefärbte* Ester (Fette, Wachse usw.), die bei der Verteilung ebenfalls epiphasisch sein würden und verhindert, daß durch die Gegenwart dieser Stoffe in der Petrolätherlösung nachfolgende Vorgänge, z. B. die chromatographische Adsorption, gestört würden.

Man muß bei der Prüfung der Frage, ob und an welcher Stelle des Analysenganges man verseifen soll, sich die Aufgaben der Verseifung vor Augen halten.

Kuhn uud *Brockmann*[21] wollen eine getrennte Bestimmung von Carotin usw., Xantophyll und Farbwachsen durchführen. Daher wird zu-

---

[21] *R. Kuhn* und *H. Brockmann,* Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **206,** 41 (1932).
[22] *Akiji Fujita, Tsunesaburo Narita* und *Hasanobu Ajisaka,* Biochem. Z. **308,** 420 (1941).
[23] *L. A. Moore* und *Ray Ely,* Ind. Eng. Chem. anal. Edit. **13,** 600–01 (1941) Chem. Zbl. **1943 I,** 1687.
[24] *R. Kuhn* und *R. J. Bielig,* Ber. dtsch. chem. Ges. **73,** 1090 (1940).
[25] *J. Borodin,* Bull. Acad. Imper. Sci. St. Petersbourg **11,** 512 (1883); Bot. Ztg. **41,** 577–79 (1883).

erst die Entmischung vorgenommen, dann werden die Farbwachse der Petrolätherschicht verseift, und endlich wird die Entmischung wiederholt.

In Anlehnung an diese Vorschrift wurde die Reihenfolge Verteilung, Verseifung, nochmalige Verteilung auch in Analysenvorschriften beibehalten, in denen es nur auf die Bestimmung des Carotins, nicht aber auf die des Xanthophylls und der Farbwachse (Xanthophyllester) ankam. Dies trifft auch für die im experimentellen Teil als „Standardmethode" beschriebene Analysenvorschrift zu, mit der die Ergebnisse der neu entwickelten Schnellmethode von uns verglichen wurden. In konsequenter Weise kann aber auf die Verteilung vor der Verseifung verzichtet werden, wenn es auf die getrennte Bestimmung der Xanthophyllester neben Xanthophyll nicht ankommt. Auf diese Weise arbeiten *Deleano* und *Dick*[26], *L. Zechmeister*[19], *Bolin* und *Khalapur*[15], *L. Wolff*[20] und endlich auch die Standardmethode des Dänischen Landwirtschaftsministeriums (siehe bei *Lodi*[27]). Andere Autoren gehen noch einen Schritt weiter und unterwerfen das Ausgangsmaterial vor oder gleichzeitig mit der Extraktion der Verseifung mit alkoholischer Lauge und erreichen dabei wahrscheinlich eine gute Aufschließung der Pflanzenzellen, was besonders bei getrocknetem Pflanzenmaterial sehr wichtig ist. Solche Vorschriften finden wir von *Coward*[28], *Guilbert*[29], *Ferguson* und *Bishop*[10], *Peterson* und Mitarbeiter[30], *Moon*[31] für grüne Pflanzen angegeben, von *Fraps* und *Kemmerer*[32] für Mais und von *Skurnik* und *Suhonen*[33] für tierische Organe. *Pyke*[34] schüttelt bei einer Schnellbestimmung von Carotin in Grasmehl das Grasmehl 5 Minuten im Zentrifugenglas mit Äther und 25%iger methanolischer Kalilauge und zentrifugiert nachher. Es sei dahingestellt, ob bei dieser Behandlung die vorliegenden Ester schon vollständig verseift sein können. Auch beim *Petering-Wolman-Hibbard*-Verfahren[13] und seinen späteren Modifikationen, bei denen das Chlorophyll aus dem Acetonextrakt der Pflanzenpigmente durch Behandeln mit einer konz. wäßrigen Lösung von Bariumhydroxyd oder durch Zugabe von $Ba(OH)_2 + 8\,H_2O$ zum Extrakt als filtrierbarer Niederschlag entfernt wird, scheint es sich weniger um eine verseifende Wirkung der Barytlauge als vielmehr um eine Absorptionswirkung oder um eine Salzbildung mit dem schon vorher

---

[26] *N. T. Deleano* und *J. Dick*, Biochem. Z. **259**, 110 (1933).
[27] *M. Lodi*, Vit. und Horm. **4**, 443 (1943).
[28] *K. H. Coward*, Biochemic. J. **18**, 1114–22 (1924); Chem. Zbl. **1925 I**, 390.
[29] *H. R. Guilbert*, Ind. Eng. Chem. anal. Edit. **6**, 452–54 (1934); Chem. Zbl. **1935 II**, 1203.
[30] *W. J. Peterson, J. S. Hughes, H. F. Freeman*, Ind. Eng. Chem. anal. Edit. **9**, 71–72 (1937); Chem. Zbl. **1937 II**, 1910; *W. J. Peterson*, Ind. Eng. Chem. anal. Edit. **13**, 212–16 (1941); Chem. Zbl. **1942 II**, 58.
[31] *F. E. Moon*, J. Agric. Sci. **29**, 295–301 (1939); Chem. Zbl. **1939 II**, 4126.
[32] *G. S. Fraps* und *A. R. Kemmerer*, Ind. Eng. Chem. anal. Edit. **13**, 806–09 (1941); Chem. Zbl. **1942 II**, 1641.
[33] *L. Skurnik* und *P. Suhonen*, Z. Vitaminforsch. **8**, 316–23 (1938); Chem. Zbl. **1939 II**, 450.
[34] *M. A. Pyke*, J. Soc. chem. Ind., Chem. a. Ind. **55**, Trans. 139–40 (1936); Chem. Zbl. **1936 II**, 2046.

enzymatisch verseiften Chlorophyll zu handeln. Eine Verseifung des Acetonextraktes nimmt dagegen *Miller*[35] in einer Schnellmethode vor.

Die Arbeitsweisen bei der Verseifung variieren; man verwendet verschieden konzentrierte Lösungen von Kalilauge in Methanol, das wegen der Beständigkeit der Lösungen am günstigsten ist, oder Alkohol oder Wasser und arbeitet längere Zeit bei Zimmertemperatur oder kurze Zeit bei Siedehitze.

Wesentlich ist es, bei der Verseifung die Luft möglichst auszuschließen, am besten durch Überleiten von Stickstoff. Dagegen ist die Verwendung von Kohlensäure in Gegenwart von Kalilauge[33] sicher unzweckmäßig. Zu bemerken ist, daß verschiedene Analysenvorschriften auf die Verseifung überhaupt verzichten; in diesem Falle muß die Abtrennung der Farbester von anderen Operationen, hauptsächlich der chromatographischen Adsorption, übernommen werden.

Die Entmischung wird seit den Arbeiten von *Willstätter* und *Stoll*[7] fast immer in der gleichen Weise durch Ausschütteln der Benzin- oder Petroläther lösung mit ungefähr 90 % igem Methanol vorgenommen. Eine genaue Untersuchung dieses Vorganges hat *Miller*[35] vorgenommen. Er stellte fest, daß man eine Methanolkonzentration von 89 – 92 % genau einhalten muß, daß aber auch in diesem günstigsten Falle noch 10 – 6 % Xanthophyll in der Epiphase zurückbleiben. Würde man aber mit 95 % igem Methanol arbeiten, so würde man durch die Aufnahme im Methanol 10 % Carotin verlieren. Um zu vermeiden, daß durch die gegenseitige Löslichkeit von 90 % igem Methanol und Petroläther zu große Konzentrationsänderungen eintreten, kann man „Methanol, mit Petroläther gesättigt" und „Petroläther, mit Methanol gesättigt" anwenden[27]. In neuerer Zeit wurde auch vorgeschlagen, statt 90 % igem Methanol oder 85 % igem Alkohol als hypophasische Flüssigkeit eine Diacetonlösung (100 Vol. Diaceton + 6 Vol. Wasser) anzuwenden[36, 37].

Die Mehrzahl der analytischen Verfahren bedient sich der Phasentrennung und die Ergebnisse sprechen voll dafür, daß die dadurch bedingten Fehler entweder nicht groß sind oder sich kompensieren.

Immerhin verzichten manche Autoren auf diese Reinigungsoperation, so z. B. *Fraps* und Mitarbeiter[38] und *Bolton* und *Common*[39].

In diesem Falle muß dann die chromatographische Adsorption auch die sonst der Phasentrennung zufallenden Reinigungsoperationen leisten. Bei der Anwendung dieser Methode für analytische Zwecke haben wir vor allem klarzustellen, ob durch sie, so wie es ursprünglich von *Tswett*

---

[35] *E. S. Miller*, J. Amer. chem. Soc. **57**, 347 – 49 (1935); Chem. Zbl. **1935 II**, 2711.

[36] *D. M. Hegstedt, I. W. Porter* und *W. H. Peterson*, Ind. Eng. Chem. anal. Edit. **11**, 256 – 58 (1939); Chem. Zbl. **1939 II**, 2183.

[37] *W. I. Zimmermann, D. K. Tressler* und *L. A. Maynard*, Food Res. **5**, 93 – 101 (1940); **6**, 57 – 68 (1941); Chem. Zbl. **1941 I**, 2743; **1941 II**, 1874.

[38] *G. S. Fraps, A. R. Kemmerer* und *S. M. Greenberg*, J. Assoc. off. agric. Chemists **23**, 659 – 62 (1940); Chem. Zbl. **1941 I**, 592.

[39] *W. Bolton* und *R. H. Common*, Nature (London) **148**, 373 (1941); Chem. Zbl. **1942 II**, 474; J. Soc. chem. Ind., **61**, 50 – 51 (1942); Chem. Zbl. **1942 II**, 2325.

gemacht wurde, eine grobe Abtrennung von Farbstoffgruppen erfolgen soll, bei der wir dann die Kohlenwasserstoffe unter den Carotinoiden zusammen vorfinden, oder ob eine Trennung von Lykopin und Carotin oder endlich eine solche von α-, β- und γ-Carotin erreicht werden soll. Für die letzteren Zwecke wurde von *Kuhn* und Mitarbeitern[4] Fullererde, Fasertonerde und Aluminiumoxyd, von *Karrer*[40] Calciumhydroxyd angewendet. Besonders das nach *Brockmann* standardisierte Aluminiumoxyd wurde in der Zukunft wegen seiner leichten Handhabung in zahlreichen Analysenmethoden angewendet, so von *Kuhn* und *Brockmann*[21], *Pfaff* und *Pfützer*[41], *Zechmeister*[19], *Emmerie* und *Wolff*[42] und vielen anderen.

Als Lösungsmittel für die Carotinoide werden verschiedene Benzinfraktionen und Gemische aus Benzin-Benzol verwendet, den Zusatz von 3% Aceton zum Benzin empfiehlt *Seaber*[43]. Auch Calciumhydroxyd wurde, obwohl es sich viel schlechter handhaben läßt, bei verschiedenen Analysenvorschriften vorgeschlagen, in jüngster Zeit von *Fujita* und Mitarbeitern[22].

In einer interessanten Arbeit untersuchten *v. Euler* und *Gard*[44] zahlreiche Adsorptionsmittel für die Trennung der Carotinoide, so Magnesiumoxyd, tertiäres Magnesiumphosphat, Calciumoxyd, Calciumcarbonat, Eisenoxyd, Aluminiumoxyd, javanischen Ton und Ceroxyd. Magnesiumoxyd und Magnesiumhydroxyd wurde von *Strain*[45] als Adsorptionsmittel vorgeschlagen, und zwar sowohl zur Trennung von α- und β-Carotin als auch zur Trennung des „Carotins" von anderen Pigmenten, wie Lycopin, Xanthophyll und Chlorophyll. *Strain* verwendete als Lösungsmittel auch gechlorte Kohlenwasserstoffe und als Träger für das Magnesiumhydroxyd Kieselerde und Magnesiumsilicate. Das Magnesiumoxyd wurde in der Folgezeit von *Bukin* und *Murri*[46] zur Trennung von Carotin und Lykopin herangezogen und in einer eigens hergestellten, Magnesiumcarbonat enthaltenden Form von *Fraps* und Mitarbeitern[32, 47]. Zur Carotingewinnung verwendete *Lindquist-Ryssakowa*[48] die Adsorption an einer aus Magne-

---

[40] *P. Karrer* und *O. Walker*, Helv. chim. Acta **16**, 641 (1933).

[41] *C. Pfaff* und *G. Pfützer*, Z. angew. Chem. **50**, 179 (1937).

[42] *A. Emmerie* und *L. K. Wolff*, Acta brevia neerland, Physiol. Pharmacolog. Microbiolog. **8**, 88–89 (1938); Chem. Zbl. **1939 I**, 5018.

[43] *W. M. Seaber*, Analyst. **65**, 266–78 (1940); Chem. Zbl. **1941 I**, 1240.

[44] *H. V. Euler* und *U. Gard*, Ark. Kemi. Mineral. Geol. Abt. B **10**, Nr. 19, 1–6 (1931); Chem. Zbl. **1932 I**, 1544.

[45] *H. H. Strain*, J. Biol. Chem. **105**, 523–35 (1934); **111**, 85–93 (1935); **127**, 191–201 (1939); Chem. Zbl. **1935 I**, 1066; **1936 I**, 4167; **1939 II**, 1675. J. Amer. chem. Soc. **63**, 3448–52 (1941); Chem. Zbl. **1942 II**, 1126.

[46] *W. N. Bukin* und *I. K. Murri*, Bull. appl. Bot. Genetics, Plant Breeding Nr. 8 (1935); Chem. Zbl. **1937 I**, 2204.

[47] *G. S. Fraps* und *A. R. Kemmerer*, J. Assoc. off. agric. Chemists **22**, 190–95 (1939); Chem. Zbl. **1939 II**, 962; News Edit. Americ. chem. Soc. **19**, 846–47 (1941); Chem. Zbl. **1942 II**, 564; *G. S. Fraps, A. R. Kemmerer* und *S. M. Greenberg*, Ind. Eng. Chem. anal. Edit. **12**, 16–18 (1940); Chem. Zbl. **1940 I**, 3762; J. Assoc. off. agric. Chemists **23**, 422–25 (1940); Chem. Zbl. **1941 I**, 674; J. Assoc. off. agric. Chemists **23**, 659–62 (1940); Chem. Zbl. **1941 I**, 592.

[48] *E. V. Lindquist-Ryssakowa*, Proc. sci. Inst. Vitamin Res. UdSSR **1**, 216–23 (1936); Chem. Zbl. **1937 I**, 4816.

siumchlorid und Ammoniak hergestellten Fällung; *Rosenberg*[49] fällt Carotin aus Mohrrübensaft mit Magnesiumchlorid, nachdem er in einer früheren Mitteilung[50] die Fällung mit einer aus Bleioxyd und Bleiacetat hergestellten Probe vorgenommen hat. Als weitere Adsorptionsmittel wurden vorgeschlagen: sekundäres Calciumphosphat von *Moore*[16], *Bolton* und *Common*[39]; Kreide zur Trennung von Carotin und Lykopin von *Coward*[28], Hydroraffin K_4 von *Marcussen*[51] zur Trennung von Carotin und Vitamin A aus Chloroformlösung. In einer größeren Zahl von Arbeiten beschrieben, wie schon früher kurz erwähnt, *Petering* und Mitarbeiter[13] die Verwendung von Bariumhydroxyd als Adsorptions- bzw. Fällungsmittel für Chlorophyll. Das Carotin geht dabei in das Acetonfiltrat.

Natürlich hat auch die chromatographische Trennung auf die eine oder andere Art ihre Schwierigkeiten – erhöhter Zeit und Lösungsmittelbedarf – und Fehlerquellen, die man in Carotinverlusten oder in Veränderungen des Carotins — Isomerisierung durch das Adsorptionsmittel – erblicken kann. *Willstaedt* und *With*[52] bestimmen diese Fehler als recht beträchtlich.

Es ist unter diesen Umständen begreiflich, daß manche Analysenmethoden, so die dänische Standardmethode, keine chromatographische Trennung anwenden. Hingegen betonen *Svanhof* und *Dam*[53] die Notwendigkeit der chromatographischen Trennung, führen aber zum Ausgleich der Fehlerquellen bestimmte Faktoren ein.

Die fünfte Operation, nämlich die Bestimmung des nach der einen oder anderen Weise in Lösung erhaltenen Carotins, kann kürzer behandelt werden, obwohl auch hier eine sehr reiche Literatur vorliegt. Hier liegen die Verhältnisse so, daß sich die auf der Oxydation mit Chromsäure beruhende chemische Methode von *Deleano* und *Dick*[26] gegenüber den auf der Farbmessung beruhenden Methoden nicht durchsetzen konnte. Die Messung der Farbintensität wurde anfangs durch den Vergleich mit Kaliumbichromatlösungen ausgeführt. *Krogis*[54] stellte die p_H-Abhängigkeit dieses Standards fest und verwendete Kaliumbichromat in Gegenwart eines Phosphatpuffers. Auch Azobenzol wurde als Standardlösung zum Kolorimetrieren herangezogen[55].

In neuerer Zeit hat aber die Absolutkolorimetrie mit dem Stufenphotometer immer mehr in alle Laboratorien Eingang gefunden und es wurden verschiedentlich Eichkurven und Umrechnungsfaktoren veröffentlicht. Die Messung wird oftmals mit der elektrischen Photozelle vorgenommen. Während diese photometrischen Methoden bestimmt in

---

[49] *G. J. Rosenberg*, Russ. P. 48316 (1935); Chem. Zbl. **1937 II**, 108.
[50] *G. J. Rosenberg*, Bull. Soc. Chim. biol. (Moskau) **16**, 1761 (1934); Chem. Zbl. **1935 I**, 3806.
[51] *E. Marcussen*, Danks Tidsskr. Farmac. **12**, 217–25 (1938); Chem. Zbl. **1939 I**, 165.
[52] *H. Willstaedt* und *T. K. With*, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **253**, 40 (1938).
[53] *K. Svanhof* und *H. Dam*, Z. Vitaminforsch. **11**, 361–72 (1941); Chem. Zbl. **1942 II**, 799.
[54] *A. Krogis*, Biochem. Z. **287**, 126–34 (1936).
[55] *R. Kuhn* und *H. Brockmann*, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **206**, 43 (1932).

der Ausführung die einfachsten sind, wird auch auf die spektrophotometrische Methode oftmals zurückgegriffen. Es sei hier besonders auf die Arbeiten von *Miller*[56] verwiesen, der außer genauen Angaben über die Adsorptionsspektren der Carotinoide auch ihre Anwendung für die analytische Bestimmung von binären und ternären Carotinoidgemischen beschreibt.

Trotz — oder vielleicht gerade wegen — dieser äußerst umfangreichen Literatur über die Bestimmung des Carotins ist es zunächst nicht leicht, ein einfaches und schnell ausführbares Verfahren zu finden, das gestattet, den Carotingehalt in verschiedenem Pflanzenmaterial zu bestimmen. Auch wir standen vor dieser Schwierigkeit, als wir in einem anderen Zusammenhange zahlreiche Carotinbestimmungen in Pflanzenteilen möglichst rasch auszuführen hatten. Bei einer kritischen Betrachtung der Literatur, wie wir sie oben in Kürze versucht haben, und durch zahlreiche Versuche, über die hier nicht berichtet werden soll, kamen wir zur Ansicht, daß man die Extraktion und die Verteilung mit Methanol und Petroläther beibehalten solle und diese Arbeitsgänge auch ziemlich rasch ausführen kann; dagegen müßte auf die länger dauernde Verseifung unbedingt verzichtet werden. In der nach der Verteilung zwischen Methanol und Petroläther erhaltenen Petrolätherlösung befand sich nun praktisch alles Carotin, aber es waren noch größere Mengen Chlorophyll und gelbe Farbstoffe (Xanthophyllester) zugegen. Folglich mußte ein weiterer Arbeitsprozeß, und zwar die selektive Adsorption, diese Trennung übernehmen. Wir versuchten zuerst, die Adsorption auf der Säule von Aluminiumoxyd nach *Brockmann* auszuführen. Dies bietet aber zwei Nachteile:

1. wird Chlorophyll und seine grün gefärbten Umwandlungsprodukte vom Aluminiumoxyd nicht sehr intensiv adsorbiert und braucht deshalb eine ziemlich breite obere Zone;

2. tritt im obersten Teil der Säule leicht eine Verstopfung durch die festgehaltenen Farbstoffe ein, die das weitere Durchfließen oder Durchsaugen der Farbstofflösung in lästiger Weise verlangsamt und sich nur durch vorsichtiges Umrühren und Abheben der obersten Zone bekämpfen läßt.

Wir suchten daher nach besser geeigneten Adsorptionsmitteln für die Adsorption der grünen Farbstoffe und fanden, daß das Kieselgel, feinst gepulvert, der Firma Gebr. *Hermann,* Köln-Ehrenfeld das Chlorophyll intensiv adsorbiert und also den unter 1. genannten Mißstand überwinden läßt. Dagegen war es viel schwieriger, mit Kieselgel gleichmäßige Adsorptionssäulen herzustellen als mit dem standardisierten Aluminiumoxyd. Da aber ein so ausgeprägter Unterschied in der Adsorption des

[56] *E. S. Miller,* Plant. Physiol. **9,** 179, 681–84, 693–94 (1934); Chem. Zbl. **1935 II,** 2961; **1936 I,** 784; Bot. Gaz. **96,** 447–67 (1935); Chem. Zbl. **1935 I,** 3544); Plant. Physiol. **12,** 667–84 (1937); Chem. Zbl. **1938 I,** 4655; Cereal Chem. **15,** 310–16 (1938); Chem. Zbl. **1938 II,** 2363; Plant. Physiol. **12,** 66 (1937); *E. S. Miller, G. Mackinney* und *F. F. Zscheile jr.,* Plant. Physiol. **10,** 375–81 (1935); Chem. Zbl. **1936 I,** 564.

Chlorophylls und des Carotins auf Silicagel bestand, versuchten wir ohne Anwendung des *Tswett*schen Durchflußverfahrens auszukommen. Und es gelang tatsächlich, durch langsames Eintragen von Kieselgel in die Petrolätherlösung der Farbstoffe zuerst die grünen Farbstoffe, gleichzeitig aber auch die Xanthophyllester zu adsorbieren. Während Kieselgel aus reinen Carotinlösungen in Petroläther beträchtliche Mengen von Carotin adsorbiert, ist die Adsorptionsfähigkeit des mit Chlorophyll bedeckten Kieselgels für Carotin viel geringer. Mindestens kann man durch ein nachfolgendes Waschen mit Petroläther eventuell festgehaltene Carotinmengen so vollständig eluieren, daß man nach dieser Methode eine quantitative Bestimmung des Carotins im Filtrate vornehmen kann.

Damit war aber gleichzeitig die zeitraubende Operation des Vorbereitens der Adsorptionssäule, des Chromatographierens und Eluierens durch das rasche Eintragen kleinerer Mengen Kieselgel, Filtrieren und Nachwaschen der Lösung ersetzt. Wir halten uns daher berechtigt, diese Arbeitsweise unter der Bezeichnung einer „Schnellmethode" den Fachgenossen bekanntzumachen. Die Zuverlässigkeit der Methode haben wir dadurch erhärtet, daß wir sie mit einer Bestimmungsmethode verglichen, die Phasentrennung, Verseifung und chromatographische Trennung verwendet und sich im wesentlichen an die Arbeitsweise von *Kuhn* und *Brockmann*[21] anschloß. Wir haben diese Vergleichsmethode bei unserer Arbeit als „Standardmethode" bezeichnet und im Versuchsteil nochmals ausführlich beschrieben. In einer Tabelle des Versuchsteiles sind die Ergebnisse solcher Vergleichsversuche bei verschiedenen grünen Pflanzenteilen angegeben und sie können wohl als befriedigend gelten. Die Übereinstimmung hat sich übrigens auch in zahlreichen anderen Bestimmungen, die hier nicht veröffentlicht werden, in gleicher Weise erwiesen.

Nun wollen wir uns aber den Fehlermöglichkeiten und der Anwendungsbreite der Schnellmethode zuwenden:

a) Bei der Standardmethode haben wir die stufenphotometrische Messung des Carotins in Ätherlösung vorgenommen, bei der Schnellmethode dagegen in Petrolätherlösung. Wir haben durch Vergleichsversuche an eingewogenen Carotinlösungen festgestellt, daß beim Filter S 47 der Unterschied unbedeutend ist. Aus diesem Grunde und weil die Ablesung unseres Erachtens leichter ist, haben wir für alle Bestimmungen S 47 verwendet, obwohl von manchen Autoren S 45 bevorzugt wird.

b) Petroläther ist als Lösungsmittel für Carotin gut geeignet. Wir haben durch zahlreiche quantitative Versuche festgestellt, daß es in diesem Lösungsmittel besser haltbar ist als in peroxydfreiem Äther und natürlich viel besser als in gechlorten Kohlenwasserstoffen. Es muß aber peinlichst dafür gesorgt werden, daß der Petroläther frei von Äther ist und, vor der Anwendung des Silicagels durch gründliches Waschen der Lösung mit Wasser vom Methanol befreit wird, da sonst die Adsorption des Chlorophylls nicht glatt erfolgt. Dagegen ist das Siedeintervall des Petroläthers – wir verwenden im allgemeinen Sdp. $40-70^0$ – oder der Gehalt cyclischer Kohlenwasserstoffe von geringer Bedeutung.

c) Da wir schon erwähnt haben, das frisches Kieselgel Carotin adsorbiert, ist es notwendig, nur soviel Kieselgel zuzugeben, als zur Adsorption der grünen Farbstoffe ausreicht. Eine Zusammenstellung im Versuchsteil zeigt den Einfluß größerer Mengen Kieselgel auf die Analysenergebnisse. Im allgemeinen kommt man mit 0,5 g Kieselgel aus. Bei einiger Übung läßt sich der Endpunkt für den Zusatz des Kieselgels sehr genau finden.

d) Wir prüften auch die Frage, wieweit die Schnellmethode auf Pflanzenteile (z. B. Tomaten) angewendet werden kann, die größere Mengen Lykopin neben Carotin enthalten. Das Lykopin wird als Kohlenwasserstoff von ähnlicher Struktur wie das Carotin von Kieselgel in ähnlich geringer Weise adsorbiert wie Carotin. Die Filtrate unterscheiden sich von reinen Carotinlösungen durch die rötere Farbe, was dadurch besonders deutlich wird, daß die Adsorption beim Filter S 51 größer ist als beim Filter S 47. Um Carotin und Lykopin in solchen Lösungen zu bestimmen, müßte man sie chromatographisch auf MgO oder Al_2O_3 trennen oder aber die Bestimmung spektrographisch vornehmen. Man wird aber in diesen seltenen Fällen besser überhaupt auf die Schnellmethode verzichten und nach der Verseifung und Phasentrennung chromatographieren. In diesem Zusammenhange sei bemerkt, daß wir bei der Untersuchung von grünen Tomatenblättern kein Lykopin, sondern nur Carotin fanden (chromatographische Trennung, Mischchromatogramme, Stuphometrieren mit den Filtern S 43, S 45, S 47, S 51); dementsprechend stimmen auch die Werte zwischen Standard- und Schnellmethode gut überein.

e) Da in der Margarine und anderen Nahrungsmitteln das natürliche Carotin der Butter durch synthetische Farbstoffe ersetzt wird, haben wir auch geprüft, ob, wie zu vermuten war, mit der vorliegenden Schnellmethode eine eindeutige Unterscheidung vorgenommen werden kann. Es zeigte sich, daß der jetzt verwendete Butterfarbstoff II R neu zwar in Petroläther löslich ist, aber bei der Phasentrennung vollständig von 90%igem Methanol aufgenommen wird. Außerdem wurde er aus der Petrolätherlösung schon durch ganz geringe Mengen Kieselgel vollständig adsorbiert. Es kann also eine Verwechslung von Carotin und Butterfarbstoff II R neu niemals eintreten.

Experimenteller Teil.

A. Genaue Beschreibung der zum Vergleich herangezogenen Analysenmethode (Standardmethode).

Die Einwaage der Pflanzenteile richtet sich nach dem erwarteten Carotingehalt des Ausgangsmaterials. Sie beträgt bei trockenen Blättern 0,10 – 0,15 g, bei trockenen Stengeln 1,0 – 1,5 g, bei frischen Blättern 0,5 – 0,8 g, bei frischen Stengeln 3,0 – 3,5 g. Zur Erzielung von einheitlichen Durchschnittsproben wurde bei trockenen Pflanzenteilen eine größere Menge – ungefähr 50 g – zuerst grob, dann mit einer Schlag-

kreuzmühle so fein zerrieben, daß sich das Pulver vollständig durch ein Sieb mit 576 Maschen pro qcm absieben ließ. Bei frischen Pflanzen wurden ungefähr 100 g mit der Schere fein zerschnitten.

Die Extraktion der Farbstoffe erfolgte in einer Reibschale von ca. 8 cm Durchmesser. Trockenes Pflanzenpulver wurde mit 10 ccm Methanol verrieben und die Lösung durch eine Jenaer Glasfilternutsche 11 G 3 abgesaugt. Der Rückstand wurde mit 10 ccm Petroläther vom Siedeintervall 40 – 70° verrieben und die Lösung wieder abgesaugt. Die abwechselnde Behandlung mit je 9 – 10 ccm Methanol und Petroläther wurde noch viermal, also bis zum Verbrauch von 45 ccm Methanol und 50 ccm Petroläther fortgesetzt. War beim Absaugen viel Pflanzenmaterial auf die Nutsche gelangt, wurde es vor der weiteren Extraktion mit einem Spatel in die Reibschale zurückgebracht. Bei der Verarbeitung von frischen Pflanzen wurde zum Verreiben die gleiche Gewichtsmenge mit Salzsäure gewaschener und geglühter Seesand zugegeben.

Das Filtrat wurde in einen zylindrischen, graduierten Scheidetrichter A von 150 ccm Inhalt gebracht und mit wenig Petroläther nachgespült. Nun wurde so viel Wasser zugesetzt, daß die Methanollösung 90%ig wurde, bei trockenen Pflanzen also 5,0 ccm, bei grünen etwas weniger. Die Lösung wurde vorsichtig, um Emulsionsbildung zu vermeiden, geschüttelt und eine scharfe Trennung der Schichten abgewartet, was manchmal lange dauert. Die Methanolschicht wurde dann in einen Scheidetrichter B abgelassen. Die Petrolätherschicht im Scheidetrichter A wurde noch zwei bis dreimal mit je 20 ccm 90%igem Methanol gewaschen, bis dieses farblos blieb. Auch diese Methanolauszüge wurden in den Scheidetrichter B gebracht. Dort wurde die vereinigte Methanollösung zweimal mit je 5 ccm Petroläther geschüttelt, um ihr kleine Mengen Carotin zu entziehen. Diese beiden Petrolätherauszüge wurden vereint in einem Scheidetrichter C von 50 ccm Inhalt mit 10 ccm 90%igem Methanol ausgeschüttelt.

Die Petrolätherlösungen aus den Scheidetrichtern A und C wurden in einen Jenaer Enghals-*Erlenmeyer*-Kolben mit Normalschliff, 200 ccm Inhalt, *Schott* und Gen. 4090, gebracht, mit dem gleichen Volumen einer alkoholischen Kalilauge (5 g Kaliumhydroxyd in 100 ccm 96%igem Alkohol gelöst) vermischt und drei Stunden auf 40° erwärmt.

Nach dieser Verseifung wurde die Lösung in einen graduierten Scheidetrichter von 150 ccm Inhalt gebracht, mit etwas Petroläther nachgespült und pro ccm der verwendeten alkoholischen Kalilauge 0,20 ccm Wasser zugesetzt. Nach der Trennung der Schichten und Ablassen der wäßrig-alkoholischen Unterschicht wurde die Petrolätherlösung mit je 20 ccm 90%igem Methanol so oft, im allgemeinen zwei- bis viermal, ausgeschüttelt, bis die Methanollösung farblos blieb. Um Reste von Methanol aus der Petrolätherlösung zu entfernen, wurde sie einmal mit 20 ccm Wasser ausgeschüttelt. Hierauf wurde die Petrolätherlösung in einen Enghals-*Erlenmeyer*-Kolben mit Normalschliff – *Schott* und Gen. 4090 – von 100 ccm Inhalt gebracht, mit etwas Petroläther nachgespült und mit 1 – 2 g Natriumsulfat getrocknet. Die Petrolätherlösung wurde

nicht filtriert, sondern vom Natriumsulfat vorsichtig in das Chromatographierrohr, das in üblicher Weise mit einer Schicht von 7 cm Höhe und 1 cm Durchmesser Aluminiumoxyd nach *Brockmann,* also ca. 6 g, hergestellt und mit Petroläther befeuchtet worden war, aufgegossen und mit 30 ccm Petroläther nachgewaschen. Durch ganz schwaches Saugen wurde das Durchfließen beschleunigt.

Das Aussehen des Chromatogramms war je nach den verwendeten Pflanzen verschieden. In jedem Falle war das Carotin als unterste Schicht zu finden, wovon man sich durch das Mischchromatogramm mit reinem Carotin überzeugen kann. Beim angegebenen Verfahren erfolgt die Trennung in α-, β- und γ-Carotin noch nicht. Auf sie wurde bewußt verzichtet. Nach der mechanischen Abtrennung eventuell vorhandener oberer Farbzonen wurde die Carotinschicht mit einigen ccm Äther eluiert, das gelbe Filtrat je nach dem Carotingehalt auf 25 ccm oder 10 ccm mit Äther aufgefüllt und im Stufenphotometer im allgemeinen bei 1 cm Schichtdicke und dem Filter S 47 kolorimetriert. Die Berechnung des Carotingehaltes im ccm der kolorimetrierten Lösung erfolgt nach der von *Willstaedt* und *Jensen*[57] angegebenen Eichkurve (Abb. 1) bzw. durch Rechnung nach folgender Formel:

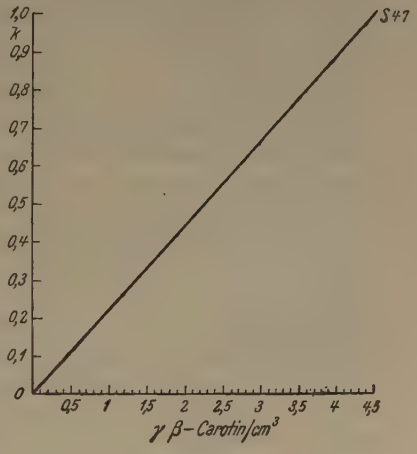


Abb. 1.
Eichkurve von Carotin nach *Willstaedt* und *Jensen*; für 1 cm Schichtdicke.

$$A \text{ (Anzahl } \gamma\text{-Carotin in 1 ccm Lösung)} = \frac{446 \times k}{100}$$

k wird entweder am Stufenphotometer abgelesen oder aus den Werten von D % nach einer Tabelle gefunden.

Der Gehalt von 100 g des untersuchten Pflanzenmaterials G ergibt sich dann nach der Formel:

$$G = \frac{100\,A \times L}{S}$$

(L = ccm der Ätherlösung, S = g Einwaage der Pflanzen).

B. Genaue Beschreibung der Schnellmethode.

Auch hier richtet sich die Einwaage der Pflanzenteile nach ihrem vermutlichen Carotingehalt, wird aber zweckmäßig etwas höher gehalten, da man das Kolorimetrieren in 100 ccm Petrolätherlösung, also in einer

[57] *H. Willstaedt* und *Behrnts Jensen,* Z. Vitaminforsch. **9**, 8 (1939).

viel verdünnteren Lösung vornimmt als bei der Standardmethode. So sind von trockenen Blättern 0,4 bis 0,6 g, bei trockenen Stengeln 2,0 bis 5,0 g, bei frischen Blättern 0,6 bis 2,0 g und bei frischen Stengeln 3,0 bis 6,0 g einzuwägen.

Natürlich kann man auch mit kleineren Einwaagen das Auslangen finden und dafür die kolorimetrische Messung im Stufenphotometer bei einer größeren Schichtdicke als 1 cm vornehmen.

Die Extraktion der Farbstoffe aus den Pflanzenteilen erfolgte genau wie bei der Standardmethode durch abwechselndes Behandeln mit Petroläther und Methanol in der Reibschale, eventuell in Gegenwart von geglühtem und gewaschenem Seesand. Die Trennung der Auszüge vom Pflanzenpulver erfolgte durch Absaugen mittels der Jenaer Glasfilternutsche 11 G 3.

Nun wurden die gesammelten Filtrate in einen zylindrischen, graduierten Scheidetrichter von 150 ccm Inhalt gebracht, mit wenig Petroläther nachgespült, mit soviel Wasser versetzt, daß die Methanollösung 90 % ig wurde, bei trockenen Pflanzen also mit 5 ccm, bei frischen mit entsprechend weniger. Nach vorsichtigem Schütteln wurde eine vollständige Abtrennung der Schichten abgewartet. Die Methanolschicht wurde in einen Scheidetrichter B abgelassen. Die Petrolätherschicht im Scheidetrichter A wurde noch 2- bis 3mal mit je 20 ccm 90 % igem Methanol gewaschen, bis dieses farblos blieb; auch diese Methanolauszüge wurden in den Scheidetrichter B gebracht. Dort wurde die vereinigte Methanollösung zweimal mit je 5 ccm Petroläther geschüttelt, um ihr kleine Mengen Carotin zu entziehen. Diese beiden Petrolätherauszüge wurden vereint in einem Scheidetrichter C von 50 ccm Inhalt mit 10 ccm 90 % igem Methanol ausgeschüttelt. Nun wurden die Petrolätherauszüge aus den Scheidetrichtern A und C vereint und zur vollständigen Entfernung von Methanol zweimal mit je 20 ccm Wasser ausgeschüttelt. Die Petrolätherlösung wurde jetzt in einen 200 ccm Schliff-*Erlenmeyer*-Kolben gebracht und mit 1 bis 2 g wasserfreiem Natriumsulfat kurze Zeit geschüttelt. Nun wurde die Lösung vom Natriumsulfat abgegossen und letzteres mit ca. 10 ccm Petroläther nachgewaschen. Man bringt die Petrolätherlösung in einen 100 ccm Meßzylinder mit Schliffstopfen und gibt unter öfterem Schütteln feinstpulverisiertes Kieselgel in kleineren Anteilen zu. Gut hat sich die von den Gebr. *Hermann*, Köln-Ehrenfeld, hergestellte Kieselgelsorte obiger Beschreibung bewährt. Das Kieselgel muß trocken sein und wird allenfalls vor der Verwendung auf 200° erhitzt.

Im hohen Meßzylinder setzt sich die geringe Menge Kieselgel sehr schnell ab, und man kann gut erkennen, wann die grünen Farbstoffe vom Kieselgel adsorbiert sind und die Petrolätherlösung rein gelb geworden ist. Dies ist meist nach einem Verbrauch von 0,5 g Kieselgel der Fall. Nun wurde die Petrolätherlösung durch ein *Alliehn*sches Rohr (*Schott* und Gen. Jena 15a G 3), auf dessen Sinterplatte man vor der Filtration eine 2 mm dicke Schicht von Kieselgur aufgebracht und festgedrückt hatte, unter gelindem Saugen filtriert. Das Kieselgel wurde mit ungefähr 20 ccm Petroläther nachgewaschen, bis das Filtrat farblos ablief.

Dann wurde das Filtrat in einen Meßkolben von 100 ccm Inhalt oder in einen Meßzylinder gebracht und auf ein bestimmtes Volumen aufgefüllt. Diese Lösung wurde zur kolorimetrischen Bestimmung im Stufenphotometer verwendet, die bei einer Schichtdicke von 1 cm und dem Filter S 47 vorgenommen wurde. Ist der Carotingehalt gering, muß man mit größerer Schichtdicke kolorimetrieren und dies bei der Rechnung berücksichtigen.

C. Zusammenstellung von Vergleichsbestimmungen nach der Standardmethode und nach der Schnellmethode.

Untersuchte Pflanzenart	Gehalt in mg Carotin pro 100 g Pflanze			
	A. Standardmethode		B. Schnellmethode	
1. Brennesselblätter (frisch), September . . .	16,67	16,76	16,65	16,58
2. Roßkastanienblätter (frisch), September . .	21,3	21,5	21,0	21,0
3. Platanenblätter (frisch), September	11,3	11,0	11,4	11,3
4. Tomatenblätter (frisch), Muster 1, September	9,24	9,15	9,15	9,07
5. Tomatenblätter (frisch), Muster 2, September	5,91	5,87	5,88	5,81
6. Maisblätter (frisch), September	21,0	21,0	20,8	21,0
7. Fichtennadeln, Muster 1	8,25	8,20	8,70	8,61
8. Fichtennadeln, Muster 2	4,46	4,42	4,83	4,75
9. Mohrrüben, (frisch)	15,75	15,92	15,83	15,92
10. Kastanienblätter, trocken	60,7	60,3	60,9	60,6
11. Luzernepflanzen, trocken	3,80	3,87	3,75	3,78
12. Luzerneblätter, trocken	37,0	36,8	39,7	39,8

25 ccm einer Lösung von 0,760 mg Carotin in Petroläther wurden im Meßzylinder 30 Minuten mit 0,50 g Kieselgel, feinstpulverisiert, geschüttelt. Nach dem Absetzen wurde in 1 ccm der Lösung das Carotin kolorimetrisch bestimmt. Es waren noch 0,543 mg Carotin enthalten, bzw. 0,217 mg Carotin von 0,5 g Kieselsäuregel adsorbiert worden. Nun wurde das Kieselgel auf eine Nutsche gebracht und mit Petroläther nachgewaschen, bis dieser völlig farblos ablief. Das Filtrat wurde mit den 24 ccm der dekantierten Lösung vereinigt und auf 50 ccm aufgefüllt. In dieser Lösung wurde das Carotin erneut kolorimetrisch bestimmt. Der Gehalt von 0,542 mg entsprach 0,565 mg Carotin in der ursprünglichen Lösung, wenn man den zur 1. Bestimmung verwendeten 1 ccm durch Multiplikation mit $^{25}/_{24}$ berücksichtigt. Es wurden also 0,195 mg Carotin nicht mit Petroläther auswaschbar adsorbiert.

Während reines Carotin aus Petrolätherlösungen mit Kieselsäuregel in beträchtlicher Menge adsorbiert wird, liegen die Verhältnisse wesentlich günstiger, wenn in der Lösung außer Carotin leichter adsorbierbare grüne Farbstoffe (Chlorophylle) und hydroxylhaltige gelbe Farbstoffe (Carotinoide) zugegen sind. Das Kieselsäuregel nimmt dann erwartungsgemäß

zuerst diese Farbstoffe auf und adsorbiert dann das Carotin selbst in geringerer Menge.

Die Beeinflussung der Analysenergebnisse durch die Anwendung größerer Kieselgelmengen wird durch folgende Versuche gezeigt: Frische Brennesselblätter (September), in denen nach der Standardmethode ein Gehalt von 16,76 und 16,67 mg Carotin in 100 g gefunden worden war, wurden nach der Schnellmethode untersucht und dabei zur Adsorption der grünen Farbstoffe wechselnde Mengen Kieselgel zugegeben.

Einwaage der Blätter	Kieselgel	γ-Carotin in 100 ccm Petroläther	mg Carotin 100 g Blätter
0,60 g	0,50 g	99,0	16,5
0,60 „	1,00 „	79,4	14,2
0,60 „	2,00 „	38,3	6,4
0,60 „	5,00 „	25,0	4,2

Nach den Ergebnissen dieser Versuche ist also ein Überschuß von Kieselgel zu vermeiden und der Endpunkt der Zugabe des Adsorptionsmittels so zu wählen, daß gerade alle grünen Farbstoffe adsorbiert sind.

Metallabscheidung unter Mitwirkung von Mischkristallbildung.

Von **F. Halla, L. Egartner** und **R. Weil.**

Aus dem Institut für physikalische Chemie der Technischen Hochschule Wien.

(Eingelangt am 18. Juni 1946. Vorgelegt in der Sitzung am 27. Juni 1946.)

I. Allgemeines.

Die Reduktion von Metalloxyden durch Wasserstoff ist eine bekannte und auch technisch verwendete Tatsache. Daß sie an Metalloberflächen bevorzugt stattfindet, ist wohl gelegentlich beobachtet worden. Ihre thermodynamische Diskussion erfolgte außer in der Diplomarbeit des einen von uns (W.)[1] in einer Reihe von Arbeiten aus der Schule *Grubes*[2]. Den Weg zum Verständnis weisen die von *Schenk*[3] untersuchten Reaktionen

$$nAu + 2CuO = (Au_n, Cu_2)_{MK} + O_2 \qquad (1)$$

$$\text{bzw. } nAu + 2Cu_2O = (Au_n, Cu_4)_{MK} + O_2, \qquad (1')$$

bei denen durch Reaktion eines Edelmetalls mit dem Oxyd eines unedlen Metalls Mischkristalle gebildet werden. Eine solche Reaktion verliert sofort ihren paradoxen Charakter, wenn man sie in die beiden folgenden Teilgleichgewichte zerlegt:

$$2CuO = 2Cu + O_2 \qquad (2)$$

$$\text{bzw. } Cu_2O = 2Cu + {}^1/_2\, O_2 \qquad (2')$$

$$\text{und } nAu + 2Cu = (Au_n, Cu_2)_{MK}. \qquad (3)$$

Die Abnahme der freien Enthalpie, etwa der Reaktion (2)

$$-\Delta S = -RT \ln p_{O_2},$$

tritt auch in den Reaktionen (1) bzw. (1') auf, ist aber dort um die Änderung der freien Enthalpie nach Reaktion (3) vergrößert, dadurch ist der Ablauf von (1) bzw. (1') thermodynamisch begünstigt.

---

[1] *R. Weil,* Diplomarbeit Wien T. H. 1938.

[2] *G. Grube* und *K. Ratsch,* Z. Elektrochemie **45,** 838 (1939). – *G. Grube* und *M. Flad* ebenda S. 835 und **48, 377** (1942).

[3] *R. Schenk,* Festschrift der Techn. Hochschule Breslau 1935, S. 432.

Es liegt nahe, eine solche Reaktionsfolge zum Eindiffundieren gewisser Metalle in Eisenoberflächen zu verwerten. Um die Änderung der freien Enthalpie bei einer solchen Reaktion negativ zu machen, wird man den Sauerstoff-Partialdruck durch Gegenwart von Wasserstoff, d. h. durch Einstellung des Knallgasgleichgewichtes

$$^1/_2\,O_2 + H_2 = H_2O$$

auf einem entsprechend niedrigen Wert halten, so daß die Reaktion von links nach rechts verläuft. Es handelt sich dann eigentlich um die Reduktion eines Oxyds durch Wasserstoff, die durch Mischkristallbildung unterstützt wird:

$$\begin{aligned} MO_n + nH_2 &= M + nH_2O \\ M + G &= (M, G) \\ \hline MO_n + nH_2 + G &= (M, G) + nH_2O \end{aligned} \qquad (4)$$

Im nachstehenden beschäftigen wir uns mit einer besonderen Abwandlung dieser Reaktion, dahingehend, daß wir statt der festen Oxyde (etwa WO_3) deren Schmelzen, u. zw. in Form der Alkalisalze der betreffenden Sauerstoffsäuren (also etwa Na_2WO_4) benützen.

Bei der technischen Verwendung bringt das den Vorteil mit sich, daß in der Schmelze die Konvektion fördernd zur Diffusion hinzutritt. Auch ist es nicht nötig, das Fremdmetall schon in fertigem Zustande vorliegen zu haben, wie bei den Zementationsverfahren. Nicht zu hohe Temperaturen vorausgesetzt, erfolgt dann diese Reduktion des Oxyds zu Metall keineswegs in der ganzen Schmelze, sondern wegen (3) gerade nur am Grundmetall. Für das Eintreten einer Reaktion (4) ist also einerseits die Bereitwilligkeit des Oxyds zur Reduktion maßgebend, andererseits die Fähigkeit von M, mit dem Grundmetall G Mischkristalle zu bilden. Als Ausdruck für die letztere Tendenz kann die Breite des Homogenitätsbereichs im Phasendiagramm genommen werden.

Die Verwendung der Salze statt der reinen Oxyde hat ferner den Vorteil, daß die Flüchtigkeit der letzteren nicht stört. Daß dann aber die Änderung der freien Enthalpie für die Bindung des Oxyds an den Basenrest entgegenwirkt, fällt nicht nennenswert ins Gewicht.

II. Versuchsmethodik.

Die Salzschmelze mit dem Probekörper befand sich innerhalb einer H_2-Atmosphäre, ohne daß der Wasserstoff besonders durch die Schmelze geleitet worden wäre. Letzteres hätte, wie dies bei den Vorversuchen der Fall war, die Apparatur nur unnötig kompliziert. Der Ofen bestand aus einer ringförmigen Grund- und einer ebensolchen Deckplatte, die mittels geeigneter Holzformen aus Schamottemehl und Quarzsand geformt und gebrannt worden waren. Das Distanzieren dieser beiden Platten erfolgte durch Säulen aus keramischem Material, die durch Aufschieben gleich langer Rohrstücke aus demselben Material sozusagen gepanzert worden waren; zwischen zwei solchen Stücken, also voneinander isoliert, waren

Schleifen aus Mo-Draht mit „Sauschwanz"-Halterungen (wie in Glühlampen) eingeschoben. Sie führten den spiralisierten Cekas-Heizdraht (Durchm. 1 mm, Länge 14 m) im Zickzack auf und ab. Diese Heizvorrichtung war durch ein starkwandiges Schamotterohr nach außen abgeschirmt, das außerdem noch mit mehreren Lagen Asbestpappe umwickelt war. Um eine Temperatur von 1000° in 75 Minuten zu erreichen, war eine Heizleitung von 3,5 kW erforderlich. Die Stromaufnahme in kaltem Zustand betrug 15,5, im heißen 12,5 Amp. Die Abkühlungsdauer betrug 7 Stunden.

Zentral in diesem Ofen befand sich ein beiderseits offenes Rohr aus K-Masse (60 mm Innendurchm., 5 mm Wandstärke), das oben durch einen Kautschukstopfen abgeschlossen war. Um von diesem die Strahlung von der Heizzone her abzuschirmen, diente ein Einschiebekörper aus Kupferdrahtnetz, der mit kleinen Scherben aus keramischem Material gefüllt war und dessen zylindrischer Kanal die Durchführung des Thermoelementes gestattete. Der Porzellantiegel mit der Schmelze wurde durch ein Stück keramischen Rohres von unten her getragen.

Die Probestücke wurden in der Größe $12 \times 12 \times 5$ mm aus Armco-Eisen zurechtgefeilt, das laut Angabe der Firma die Zusammensetzung 0,016% C, 0,024% Mn, 0,005% P, 0,026% S, 0,002% Si besaß. Die Flächen wurden durch Abschmirgeln mit feinkörnigem Schmirgelpapier geglättet. Die Probestücke waren von der Schmelze vollkommen bedeckt.

Der verwendete Bomben-Wasserstoff wurde mit alkalischer Pyrogallollösung von Sauerstoff befreit und mit konzentrierter Schwefelsäure und Silicagel getrocknet. Als Kriterium der Reinheit diente, daß ein darin 2 Stunden auf 550° erhitzter Eisenstab keine Beeinträchtigung seines durch Politur erzielten Hochglanzes erlitt.

Nach *van Liempt*[4] reduziert Wasserstoff oberhalb 900° Natriumwolfranat nach der Gleichung:

$$Na_2WO_4 + 3H_2 = W + 2NaOH + 2H_2O.$$

Für unsere Versuche mußte demnach eine Temperatur von 1000° vollkommen ausreichen. Die Gitterkonstanten der an der Oberfläche der Probestücke entstandenen Mischkristalle sind nach der Rückstrahlmethode mit einer Kegel-Präzisionskamera nach *Regler* erhalten. Die Co-K-Strahlung stammte aus einer offenen *Seemann*-Röhre. Die Verschmierung der Interferenzringe geschah durch Drehen der Probestücke bei ruhendem Film und schiefer Einstrahlung[5]. Allerdings fokussiert dann die Kammer nicht mehr am ganzen Umfang des Kegelmantels, sondern nur in einem kleineren Bereich, was aber für die Vermessung kein entscheidender Nachteil ist. Die Linien erscheinen eben nur in einem gewissen Sektor scharf, was aber ihre gute Vermeßbarkeit nicht hindert.

Die metallographische Untersuchung umfaßte die übliche Herstellung eines Schliffes senkrecht zur Oberfläche und die Ausmessung der Dicke

---

[4] Z. anorg. Chem. **181**, 425 (1929).
[5] *A. Neih*, noch unpubliziert.

der Diffusionsschicht unter dem Mikroskop, nachdem die Korngrenzen durch Anätzen gut sichtbar gemacht worden waren.

Um die Wirkung des eindiffundierten Metalls auf die Korrosionsbeständigkeit der Oberflächen zu studieren, wurden die Proben in 1 n-HCl bei 20° durch insgesamt 110 Stunden eingelegt und die Gewichtsverluste bestimmt. Beim unbehandelten Armco-Eisen betrug er 2,7 mg/cm²/24h.

III. Vorversuche.

Sie dienten zur Feststellung etwaiger Nebenreaktionen und wurden in einem Strom sorgfältig gereinigten Stickstoffs bei 1000° mit Schmelzen aus wasserfreiem Na_2WO_4 und Na_2MoO_4 durchgeführt. Nach vierstündiger Einwirkung fand sich in der Schmelze Fe(II) in einer Menge von 9 mg/cm², identisch bei beiden Salzen. Bei Wiederverwendung der bereits benutzten Schmelze lösten sich nur mehr 6 mg/cm². Es scheint sich also in der Schmelze ein Gleichgewicht einzustellen. Quantitativ wurde dies nicht weiterverfolgt. Diese Reaktion führt ebenfalls zu einer Mischkristallbildung an der Probenoberfläche. Doch unterbleibt der Angriff auf das Eisen bei einem Gehalt der Schmelze von 0,5 % Fe praktisch vollkommen. Wie die minimalen Gewichtsverluste der Probestücke zeigen (Tab. 1), ist dies auch in einer Wasserstoffatmosphäre der Fall, offenbar konkurriert die Reduktion der Schmelze durch den Wasserstoff erfolgreich mit der durch das Eisen der Probe.

IV. Hauptversuche.

Die nachstehenden Tabellen 1 bzw. 2 enthalten die Ergebnisse für W bzw. Mo. Die Versuchsnummer enthält gleich die Kennzeichnung der verwendeten Gasatmosphäre.

Bei allen Versuchen sind die Schmelzen zu Metall reduziert worden, das in das Eisen eindiffundiert ist, in einem Ausmaß, das nach der *Vegard*schen Regel aus den Gitterkonstanten berechnet wurde. Beim W streuen die Werte mehr, beim Mo viel weniger um die Sättigungswerte 11 bis 13 Gew. % bzw. 12 Gew. %, wie sie aus der Literatur bekannt sind. Die Gitterausweitung durch das Mo ist größer als die durch das W.

Eine Beziehung zwischen der Einwirkungsdauer der Schmelze und der Gitterausweitung besteht nicht (vgl. die Versuche Nr. 2H bis 6H).

Die Beweglichkeit des Mo ist schon bei 800° recht merklich. Die in einem früheren Versuch erhaltene Probe 5N (Tab. 2), die verwaschene Linien aufwies, ergab nach 2,5stündigem Tempern bei genannter Temperatur scharfe Linien und zeigte eine verbreiterte Diffusionsschicht unter Rückgang des Mo-Gehalts an der Oberfläche.

Versuche mit Schmelzen der Zusammensetzung 1 Na_2WO_4 : 0,5 WO_3 bzw. 1 Na_2MoO_4 : 0,5 MoO_3 wurden in der Absicht angestellt, einen energetisch begünstigteren Ablauf des Prozesses herbeizuführen. Ohne daß die Mischkristallbildung merklich beeinflußt würde, wächst hiebei der Angriff auf das Eisen beträchtlich.

Tabelle 1. Versuche in Na_2WO_4 — Schmelzen bis 1000° C.

Versuch Nr.	Dauer	Dicke der Diff. Schichte	Gitterkonstante des Fe-W-Mischkristalls in Å	Atom % Wolfram	Gewichts % Wolfram	Gewichtsveränderung der Probe in %	Korr. Verlust mg/cm²/24ᵏ
2 H	150′	0,06 mm	2,8715 ± 0,0002	3,53	10,8	+ 0,09	1,25
4 H	60′	—	2,8740 ± 0,0005	4,37	13,1	— 0,05	1,3
5 H	300′	—	2,8705 ± 0,0002	3,2	9,8	— 0,08	0,9
6 H	240′	—	2,8755 ± 0,0002 (Vorderseite)	4,88	14,4	— 0,10	1,7
			2,8712 ± 0,0002 (Rückseite)	3,43	10,4		
4 N	240′	0,02 mm	2,8699 ± 0,0002	3,0	9,2	— 0,59	0,65
OH	150′	—	2,8612 ± 0,0002	—	—	—	0,85
10 H*	150′	—	2,8720 ± 0,0005	—	—	— 8,38	—

* Zusammensetzung des Salzbades: $Na_2WO_4 + 0{,}5\ WO_3$.

Tabelle 2. Versuche in Schmelzen von Na_2MoO_4 bis 1000° C.

Versuch Nr.	Dauer	Gitterkonstante des Fe-Mo-Mischkristalls in Å	Atom % Molybdän	Gewichts % Molybdän	Gewichtsverlust der Probe in %
7 H	60′	2,8805 ± 0,0005 vorne 2,8809 ± 0,0005 rückwärts	7,06	11,55 (Mittelwert)	— 0,59
8 H	150′	2,8820 ± 0,0005 vorne 2,8824 ± 0,0005 rückwärts	7,60	12,38 (Mittelwert)	— 0,12
9 H*	150′	2,8775 ± 0,001 vorne 2,8772 ± 0,0005 rückwärts	5,84	9,64 (Mittelwert)	— 0,14
11 H	240′	2,8758 ± 0,0008 vorne 2,8793 ± 0,0008 rückwärts	5,30 6,56	8,78 vorne 10,76 rückwärts	— 0,015
5 N	240′	2,880 ± 0,002	6,80	11,10	— 0,92
8 H**	150′	2,8711 ± 0,0003	3,62	6,06	—
5 N**	150′	2,8724 ± 0,0005	4,08	6,82	—

* Versuch 9 H wurde in einem Nickeltiegel durchgeführt, während sonst immer Porzellantiegel zur Verwendung gelangten.

** Nachträglich außerhalb der Schmelze bei 800° getempert.

Bei der Betrachtung der Korrosionsfestigkeit der Proben fällt die mit steigendem W-Gehalt der Proben einhergehende Verschlechterung auf. Daran sind die Inhomogenitäten in der Abscheidung schuld, die zu starker Lokalelementbildung führen, durch nachträgliches Tempern aber wohl behoben werden könnten.

Erfahrungsgemäß zeigen selbst schwer schmelzbare Metalle bei höheren Temperaturen in Wasserstoffatmosphäre beträchtliche Sublimation. Um festzustellen, ob eine solche zu einer Mischkristallbildung führen könnte, wurde bei dem Versuche OH ein Eisenprobestück neben den Tiegel mit der Schmelze gelegt. Die Gitterkonstante blieb mit 2,8612 mit der des reinen Eisens (2,8611) identisch. Das Aussehen der Probe und die guten Korrosionseigenschaften dürften auf die mit der Entkohlung einhergehende Homogenisierung zurückzuführen sein.

Bei einem bei 900° vorgenommenen Vorversuch (1 Stunde) wurde ein Probestück erhalten, dessen Oberflächenfeilicht bei einer Pulveraufnahme ein Auftreten von Satelliten der Linien (200) und (211) zeigte:

Diagramm DS 1143 Fe-K-Strahlung

Nr.	Index	$\sin^2 0{,}10^3$	Intensität
3	$(200)_\beta$	370,6	ss
4	$(200)_\alpha$	450,3	s
5		455,5	s
6	$(211)_\beta$	552,3	ss
7		560,9	ss
8	$(211)_\alpha$	669,4	mst
9		680,8	mst

Diese Erscheinung wurde bereits von *Arnfeldt*[6] beobachtet. Er erklärt sie durch einen verschiedenen Wolframgehalt der α-Kristallite, die das heterogene Gebiet zwischen dem α- und dem γ-Felde unverändert passieren, und jenen, die die α-γ-Umwandlung mitmachen und sich dabei disproportionieren, ohne daß – infolge unzureichender Diffusion – dies beim Abkühlen rückgängig gemacht würde. So können zwei verschiedene Gitterkonstanten gleichzeitig auftreten.

Diese Erklärung ist aber nur auf Konzentrationen innerhalb des γ-Bereiches ($<$ 1,8 Gew. %) anwendbar und nicht auf den vorliegenden Fall, da die aus den Satelliten sich ergebende Gitterkonstante $a = 2{,}886 \pm \pm 0{,}0025$ Å nach der *Vegard*schen Regel auf einen Gehalt von 8,3 At % bzw. 23,1 Gew. % schließen läßt, der mit dem bisherigen Phasendiagramm unverträglich ist.

Nun überschreiten aber die von uns gefundenen W-Gehalte in Tabelle 1 mit 14,4 % die Werte früherer Autoren beträchtlich. Es scheint hier eine

[6] *H. Arnfeldt*, Iron and Steel Inst. Carnegie-Scholarships Mem. **19**, 13 (1928).

Beziehung zu den Ergebnissen von *Oknow* und *Moroz*[7, 8] zu bestehen, die bei der Diffusion von W bzw. Mo in Fe Unregelmäßigkeiten fanden, nämlich Bildung der ε-Phasen, bevor noch die Bildung des gesättigten α-Mischkristalls eingetreten war.

Die Entstehung der ε-Phasen wurde unter unsern Versuchsbedingungen nur einmal durch ihre charakteristischen, wenn auch in unserem Fall diffusen Linien (1,0,11), (00,12) und (00,24) nachgewiesen.

Der Unterschied zwischen den beiden Ergebnissen braucht nicht in einer Carbonisierung des Fe durch das bei *Okonow* und *Moroz* anwesende CO zu liegen. Die von uns und *Arnfeldt* beobachteten Anomalien lassen sich durch eine innerhalb des α-Bereichs auftretende Überstruktur erklären, worauf Herr *Nowotny*-Tettnang gelegentlich einer Diskussion hinwies. Sie würde allerdings einer extrem zusammengesetzten Phase $Fe_{20}W$ entsprechen.

V. Versuche mit NH_3.

Um die Oberflächeneigenschaften durch eine mit der Reduktion einhergehende „Verstickung" zu verbessern, wurde der Wasserstoff durch NH_3 ersetzt, das bei 750° bereits sehr weitgehend in N_2 und H_2 zerfallen ist. Es zeigte sich bei den Versuchen (Tab. 3), daß die Reduktion ein größeres Ausmaß erreicht als bei Verwendung von H_2, daß aber das gebildete W in geringerem Maße eindiffundiert und hauptsächlich als Oberflächenbelag auftritt. Dies geht aus den Versuchen Nr. 12 NH_3 und Nr. 13 NH_3 hervor. In Versuch Nr. 14 NH_3 wurde die niedrigere Temperatur von 900° verwendet, um zu sehen, ob die Reduktion durch Temperaturerniedrigung verzögert wird. Dies ist, wie die starke Gewichtszunahme des Probestückes lehrt, nicht der Fall. Beim partienweisen Abtragen der Probenoberfläche in Schichten von 0,005 bis 0,01 mm zeigten

Tabelle 3. Versuche in NH_3-Atmosphäre und in saurer Schmelze.

Versuch Nr.	Versuchsbedingungen			Röntg. beobachtete Phasen	Gewichtsveränderung der Probe in %
	Schmelze	Temperatur	Dauer		
12 NH_3	Na_2WO_4	1000°	150′	Wolfram Fe-W-Mischkristall nur in Spuren, nicht vermeßbar	0,76
13 NH_3	Na_2WO_4	1000°	60′	Wolfram Fe-W-Mischkristall a = 2,8745 ± 0,001 Å	0,84
14 NH_3	Na_2WO_4	900°	150′	Wolfram	0,63

[7] *M. G. Oknow* und *L. S. Moroz*, J. techn. Phys. (russ.) **11**, 595 (1941).
[8] *G. Masing*, Naturwiss. **30**, 157 (1942).

sich zwar bis zu 0,03 mm unter der Oberfläche bei den Rückstrahlauf nahmen W-Linien neben den Eisenlinien, dann aber nur mehr die Linien des reinen Eisens. Eine Diffusion hat also hier nicht mehr stattgefunden. Dieses Verhalten läßt sich damit erklären, daß hier zwar keine energetische Erleichterung durch Mischkristallbildung stattgefunden hat, daß aber dafür der Zerfall des NH_3 durch die blanke Eisenoberfläche katalysiert wurde und eine aktive Form des Wasserstoffs erzeugte, der die in der Nähe der Oberfläche liegenden Partien der Schmelze zu reduzieren vermochte.

Zusammenfassung.

1. Reaktionen vom Typus

$$Na_2WO_4 + 3H_2 = W + 2H_2O + 2NaOH$$

finden an Metalloberflächen durch Mischkristallbildung aus thermodynamischen Gründen leichter statt als in der übrigen Schmelze.

2. Die Mischkristallbildung wurde beim Eindiffundieren von W bzw. Mo in Eisenoberflächen mittels des röntgenographischen Rückstrahlverfahrens verfolgt. Die sich nach der *Vegard*schen Regel für 1000° ergebenden Sättigungswerte stimmen mit denen aus der Literatur.

3. Bei Anwendung von NH_3 statt H_2 findet erhöhte Abscheidung von W, aber in einer für das Eindiffundieren ungünstigeren Form statt.

4. Der Korrosionsverlust derartig behandelter Eisenoberflächen wurde untersucht.

5. Für das Auftreten instabiler Phasen beim Diffusionsprozeß sind Anzeichen vorhanden.

Herrn Ing. *E. Schattaneck*, Wien, sind wir für seine wertvolle Hilfe beim Bau des Ofens zu besonderem Dank verpflichtet.

Über die Möglichkeit der Abbildung von Atomen im Elektronenmikroskop III[1,2].

Kontraste von Kristallgittern und elektronenmikroskopisches Phasenkontrastverfahren.

Von **H. Boersch.**

Mit 2 Abbildungen.

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien, Abteilung für Strukturforschung und Übermikroskopie, und der Arbeitsgemeinschaft Zell am See.

(Eingelangt am 28. Juni 1946. Vorgelegt in der Sitzung am 24. Oktober 1946.)

In den vorangegangenen Arbeiten waren u. a. die Bildkontraste dünner Materieschichten im Elektronenmikroskop als Folge der Streuung am Einzelatom untersucht worden unter der Voraussetzung, daß sich die Streuung der Einzelatome gegenseitig nicht beeinflußt. Für die elastische Streuung[3] gilt dies streng nur für den Fall der idealen Unordnung, also beispielsweise für das monoatomare Gas. Schon im mehratomigen Gas, in der Flüssigkeit und im reellen *„amorphen Körper"* (z. B. Gläser) herrscht jedoch ein Ordnungszustand, der zu – manchmal allerdings nur geringfügigen – Änderungen der Streuverteilung gegenüber der des Einzelatoms und damit zu einer Kontraständerung führt.

Am stärksten prägt sich die gegenseitige Beeinflussung der Streuung der Einzelatome im Zustand der höchsten Ordnung, in der Gitteranordnung des Kristalls aus. Dieser Zustand führt bekanntlich zu einer Konzentration der Streuintensität in die Maxima der Kristallgitterinterferenzen, so daß bemerkenswerte Kontrasterscheinungen im Elektronenmikroskop die Folge sein können[4].

In dieser Arbeit sollen nun die Bildkontraste dünner Kristallschichten im Elektronenmikroskop ermittelt werden, unter der Voraussetzung, daß

---

[1] I. Kontrastbildung durch elastische Streuung. Mh. Chem. **76**, 86 (1946).

[2] II. Kontrastbildung durch unelastische Streuung. Mh. Chem. **76**, 163 (1946).

[3] Die unelastische Streuung ist wahrscheinlich auch in der hier untersuchten Fragestellung, wie bei der Kontrastbildung durch Einzelatome, zu vernachlässigen.

[4] *H. Boersch*, Ann. Physik **26**, 631 (1936); **27**, 75 (1936). Z. Physik **118**, 706 (1942); **121**, 746 (1943). Kolloid Z. **106**, 169 (1944). Jahrb. d. AEG. Sonderheft Übermikroskop **7**, 27, (1940).

entweder die Gitterstruktur aufgelöst oder nicht aufgelöst wird. In dem einen Fall sind die Kontraste der Gitterstruktur, also die „Atom"-Kontraste innerhalb des Kristalls, von Interesse, in dem andern Fall kann es sich nur darum handeln, den Kontrast des Kristalls als homogenes Objekt gegenüber der Umgebung zu ermitteln, wie es beispielsweise in den vorangegangenen Arbeiten für die Kontraste „amorpher" Schichten geschehen ist.

In beiden Fällen ist die Kenntnis der Intensität notwendig, die in die einzelnen Interferenzmaxima gestreut wird. Da es sich um die Bestimmung der Grenzen der Kontrasterkennbarkeit handeln soll, kann vorausgesetzt werden, daß die Änderung der Primärstrahlintensität durch die Streuvorgänge noch ohne wesentlichen Einfluß auf die Interferenzintensität ist, so daß die kinematische Theorie von *v. Laue* ausreicht. Kontraste stärkerer Kristalle, über die schon einiges experimentelles Material vorliegt[4], sind dagegen nach der dynamischen Theorie zu behandeln.

Intensität der Kristallgitterinterferenzen.

Für ein rhombisches Kristallgitter mit der Achse a_3 parallel zur Mikroskopachse und den Achsen a_1 und a_2 parallel zur Objektebene wird die Streuintensität nach *v. Laue*:

$$I^K = I_0\, \Phi^2\, S^2 \frac{\sin^2 N_1 A_1}{\sin^2 A_1} \cdot \frac{\sin^2 N_2 A_2}{\sin^2 A_2} \cdot \frac{\sin^2 N_3 A_3}{\sin^2 A_3} \tag{1}$$

Hierin ist I_0 die Primärintensität, Φ^2 der Atomfaktor, S^2 der Strukturfaktor, N_i die Zahl der Atome in Richtung der Achse a_i; $A_1 = \frac{a_1}{\lambda}\pi \sin\alpha$; $A_2 = \frac{a_2}{\lambda}\pi \sin\beta$; $A_3 = \frac{a_3}{\lambda} 2\pi \sin^2\frac{\vartheta}{2}$ mit den Winkeln α, β, ϑ zwischen der Streurichtung und den Achsen a_1, a_2, a_3 und mit der Wellenlänge λ.

Die gesamte in *ein* Maximum gestreute Intensität ergibt sich aus (1) durch Integration über α und β zu:

$$I^K_{(hkl)} = \iint I^K \, d\alpha d\beta = I_0\, \Phi^2 S^2 \frac{\sin^2 N_3 A_3}{\sin^2 A_3} \iint \frac{\sin^2 N_1 A_1}{\sin^2 A_1} \cdot \frac{\sin^2 N_2 A_2}{\sin^2 A_2} d\alpha d\beta$$

$$I^K_{(hkl)} = I_0 \Phi^2 S^2 \frac{\sin^2 N_3 A_3}{\sin^2 A_3} \cdot \frac{\lambda^2}{a_1^2 a_2^2} L_1 L_2 \tag{2}$$

mit den *Miller*schen Indices (hkl) und der Länge $L_i = N_i A_i$ des Gitters in Richtung der Achse a_i. Voraussetzung war bei der Integration, daß durch hinreichend große N_1 und N_2 und kleine N_3 – also durch die ohnehin vorausgesetzten flachen Kristalltafeln – dafür gesorgt wird, daß die Funktionen vor dem Integral langsam veränderlich gegenüber denen hinter dem Integralzeichen werden. Für hinreichend kleine Werte von $N_3 A_3$ wird angenähert:

$$I^K_{(hkl)} = I_0\, \Phi^2 S^2 N_3^2 \frac{\lambda^2}{a_1^2 a_2^2} L_1 L_2 \tag{3}$$

Kontraste nicht aufgelöster Kristalle.

Der Kontrast ausgedehnter Kristallplatten, deren Gitterstruktur im Mikroskop nicht aufgelöst wird, gegenüber ihrer Umgebung kommt durch *„Streuabsorption"* zustande, also infolge des Intensitätsverlustes durch Ausschaltung aller Interferenzstrahlen zwischen $\vartheta = 180^0$ und dem Öffnungswinkel ϑ des Objektivs durch die Aperturblende. Der Intensitätsverlust ist also durch Summation der Interferenzintensitäten nach Gl. (2) in dem genannten Winkelbereich unter Berücksichtigung ihrer Häufigkeit zu bestimmen. Als Beispiel ist in den Abb. 1, 2 der so gewonnene Kontrast eines einfachen kubischen Gitters ($S = 1$) mit $a = 3\,\text{Å}$ (der durchschnittliche Atomdurchmesser beträgt etwa $3\,\text{Å}$) als Funktion von $\xi = \frac{\sin \vartheta/2}{\lambda \cdot Z^{1/3}}$ aufgetragen.

Hier werden jedoch nur Interferenzen mit Indices kleiner als (600) berücksichtigt. Für größere Streuwinkel wurde die Streuabsorption mit der von ideal ungeordneten Schichten gleicher Belegung identifiziert, die zum Vergleich in die Abb. 1, 2 eingezeichnet ist; denn die Interferenzintensität des Kristalls stellt einen Mittelwert des zugehörigen Bereichs einer amorphen Schicht gleicher Belegung dar. Zwischen beiden besteht um so bessere Übereinstimmung, je geringer die Veränderlichkeit des Atomfaktors ist, also bei großen Streuwinkeln. Als Atomfaktor wurde die für das *Thomas-Fermi*-Modell von *Bethe* tabellierte Funktion $\Phi^2 = \frac{K}{4} Z^{2/3} \frac{(1-f)^2}{\xi^4}$ nach graphischer Interpolation eingesetzt[5].

Mit Verkleinerung der Objektivapertur ϑ findet durch Ausschaltung weiterer Interferenzmaxima von der Bilderzeugung eine diskontinuierliche Zunahme des Kontrastes statt, der für einzelne Netzebenen ($N_3 = 1$, Kreuzgitter) um den Mittelwert des Kontrastes einer ideal ungeordneten Schicht schwankt. Jedoch bleibt der maximale Kontrast (für $\vartheta \to o$) in diesem Fall immer etwas geringer, als der von amorphen Schichten gleicher Bedeckung. In beiden Fällen erscheint aber der Nachweis von monoatomaren Schichten unter den gegebenen Voraussetzungen (Nachweismöglichkeit eines Elektronenkontrastes von $\frac{\Delta I}{I_0} = 4 \cdot 10^{-2}$) gerade möglich. Durch Hintereinanderschalten mehrerer Netzebenen, also im Raumgitter, können bei kleinen Aperturen durch Interferenz der von hintereinander liegenden Atomen stammenden Streuwellen u. U. wesentlich stärkere Kontraste als bei amorphen Objekten gleicher Bedeckung auftreten. Von dieser Verstärkung der Kontraste soll Abb. 2 einen Eindruck vermitteln. Solange es sich nicht um monoatomare Schichten handelt, sind also die durch den Kontrast nachweisbaren „Grenzdicken" im kristallinen Zustand dünner als im amorphen.

Selbstverständlich ist immer darauf zu achten, daß die Voraussetzung der kinematischen Theorie, die die Grundlage der hier und in den voran-

[5] Vergl. I und II.

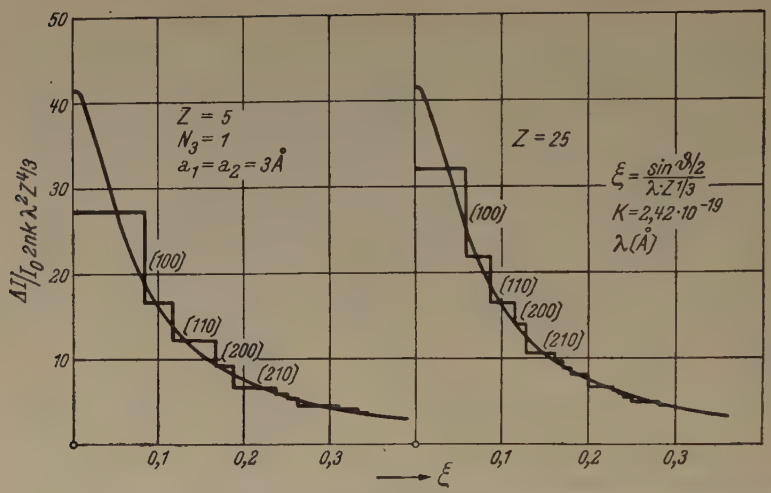


Abb. 1. Elektronenkontrast (pro Atom) durch elastische Streuabsorption von Kristallen (Treppenfunktion) und von amorphen Schichten (homogene Funktion) bei gleicher Atomzahl pro Flächeneinheit für verschiedene Ordnungszahlen.

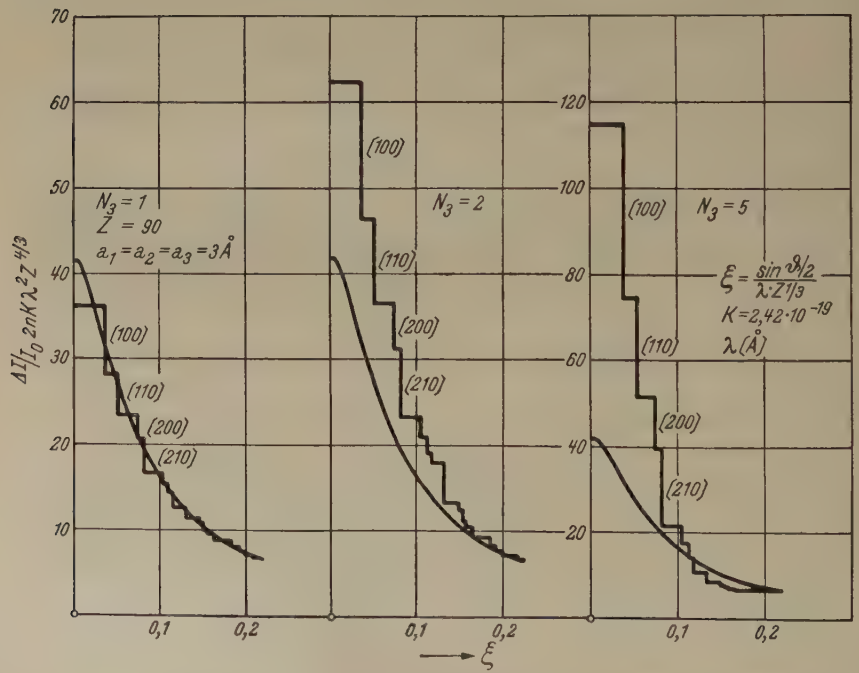


Abb. 2. Elektronenkontrast (pro Atom) durch elastische Streuabsorption von Kristallen und amorphen Schichten bei gleicher Atomzahl pro Flächeneinheit für verschiedene Kristalldicken.

gegangenen Arbeiten abgeleiteten Beziehungen bildet, erfüllt ist. Diese Voraussetzung trifft z. B. auch nicht mehr angenähert für den in Abb. 2 mit $N_3 = 5$ angegebenen Fall zu, da dort die Intensität des Primärstrahls schon wesentlich durch die Interferenzintensität beeinflußt wird:

$$\left(\frac{\Delta I}{I}\right) = 0{,}35\,; \left(\frac{\Delta I}{I}\right) = 0{,}97\,!$$

amorph kristallin

Kontraste der Gitterstruktur von Kristallen.

Auch wenn das Auflösungsvermögen des Elektronenmikroskops zur Auflösung der Kristallgitterstruktur ausreichen würde, so müßte dennoch die Gitterstruktur zunächst unsichtbar bleiben!

Es handelt sich hier um ein Problem, das *Zernike*[6] für das Lichtmikroskop am Beispiel des Gegensatzes „Phasen – Amplituden"-Gitter behandelt hat. Das übliche Gitter der Lichtoptik ist ein Amplitudengitter und besteht aus Streifen von abwechselnd verschiedener Durchlässigkeit, die sich deshalb im Bilde durch ihren verschiedenen Kontrast kennzeichnen. Das Phasengitter besteht dagegen aus Streifen von abwechselnd verschiedenem Brechungsindex, die wegen ihrer gleichen Durchlässigkeit im Bilde keine Kontrastdifferenzen gegeneinander aufweisen. In beiden Fällen treten jedoch Beugungsfiguren auf, die sich unter Umständen bei gleichen Intensitätsverhältnissen nur durch ihre Phasenbeziehungen unterscheiden. Um nun auch die Gitterstruktur eines Phasengitters durch Kontraste abzubilden, um also ein Phasengitter in ein Amplitudengitter umzuwandeln, nimmt *Zernike* eine Phasenschiebung des Zentralflecks der Beugungsfigur (bei kleinen Phasendifferenzen um $\lambda/4$) vor.

Auch das Kristallgitter ist als Phasengitter für Elektronen aufzufassen, denn die Beugungsfigur kommt nicht durch periodische *Absorption* im Objekt, sondern durch das periodisch wechselnde Potentialfeld, also durch periodische Änderung des Brechungsindexes, zustande. Daher ist zur Kennzeichnung der Kristallgitterstruktur im Elektronenmikroskop ebenfalls eine Phasenschiebung im Beugungsbild notwendig. Eine derartige Phasenschiebung könnte im Elektronenmikroskop z. B. durch Einschaltung einer Folie mit einem inneren Potential, die eine Öffnung für den Primärstrahl besitzt, erfolgen[7].

Im allgemeinen werden jedoch, wie auch *Zernike* anführt, schon die vorhandenen Linsenfehler oder u. U. extrafokale Einstellung zu Phasenschiebungen und damit zu Kontrasten führen, so daß das Phasen-Kontrast-Verfahren vielleicht jetzt schon bei der Abbildung kleinster Objekte und von Rändern eine bisher nicht erkannte Anwendung findet.

---

[6] *F. Zernike*, Z. techn. Physik **16**, 454 (1935).

[7] Für ein inneres Potential von 10 Volt und eine Wellenlänge von $\lambda = 0{,}05$ Å wäre z. B. Foliendicke von 150 Å notwendig, um eine Phasenschiebung von $\lambda/4$ zu erzielen.

Im folgenden sollen nun die Kontraste von Kristallgittern unter Voraussetzung einer „idealen" Phasenschiebung bestimmt werden[8]. Es soll also vorausgesetzt werden, daß die dem Bilde zugrundeliegende Beugungsfigur durch ein Amplitudengitter erzeugt wird. Die Intensitäten dieser Beugungsfigur stammen jedoch vom Kristallgitter. Es handelt sich demnach um eine optimale Abschätzung.

Ferner möge angenommen werden, daß Interferenzmaxima höherer als der ersten Ordnung an der Bilderzeugung nicht teilnehmen (z. B. zur Vermeidung von Bildfehlern), sondern durch die Aperturblende ausgeschaltet werden[9]. Entsprechend der *Fourier*-Analyse wird durch diese Einschränkung eine einfache sinusförmige Verteilung der Durchlässigkeit bzw. des Brechungsindex oder des Potentials vorausgesetzt. Unter diesen Umständen gehen jedoch gerade die Feinheiten der Potentialverteilung im Kristall, wie sie in der normalen Struktur- und *Fourier*-Analyse durch Berücksichtigung der höheren Interferenzordnungen bestimmt werden, verloren. Eine Strukturanalyse im bisherigen Sinn ist also durch die Beschränkung auf die Maxima nullter und erster Ordnung ausgeschlossen.

Doch bietet die Abbildung auch unter diesen Umständen den Vorteil, daß die *individuelle* Gestalt des Kristalls *gleichzeitig mit dem Netzwerk des Elementargitters* dargestellt wird und daß *Kristallbaufehler, also Randverzerrungen, Anlagerungen an die Oberfläche, Fehl- und Lockerstellen und Zwischengitterplätze, abgebildet* werden. Für diese Fälle geben die bisherigen Methoden der Strukturanalyse nur Durchschnittswerte oder erfassen sie überhaupt nicht. Die Abbildung der Kristallstruktur wäre also auch unter den angegebenen Einschränkungen von *grundsätzlichem Interesse.*

Zur Bestimmung der Interferenzintensitäten des Amplitudengitters möge angenommen werden, daß es eine mit der Periode a_1 bzw. a_2 in Richtung der aufeinander senkrecht stehenden Achsen ξ und η wechselnde Durchlässigkeit besitzt, die zu einer periodischen Abhängigkeit der Amplitude der durchgehenden Strahlung gemäß der Funktion $u_D^A = u + \Delta u \cos^2 \pi \frac{\xi}{a_1}$ für Strichgitter, bzw. $u_D^A = u + \Delta u \cos^2 \pi \frac{\xi}{a_1} \cdot \cos^2 \pi \frac{\eta}{a_2}$ für Kreuzgitter führt. Für kleine Streuwinkel wird

[8] Auch die Bildkontraste von Einzelatomen würden durch Phasenschiebung geändert werden. Da in diesem Fall die Beugungsfigur die Gesamtobjektivöffnung kontinuierlich ausfüllt, muß der gesamte umständliche Apparat der Abbildungstheorie aufgeboten werden, um den Einfluß von kontinuierlichen und diskontinuierlichen Phasenschiebungen auf die Abbildung von Einzelatomen übersehen zu können. Auf jeden Fall würde eine geeignete Phasenschiebung (auch bei größeren Objekten, deren atomare Struktur nicht aufgelöst wird) eine Erhöhung der Kontraste gegenüber den allein durch *Streuabsorption* verursachten Kontrasten des Einzelatoms (vgl. I) bringen.

[9] Die so von der Bilderzeugung ausgeschlossenen Kristallgitterinterferenzen führen nach der *Abbe*schen Theorie nicht zu neuen Bildeinzelheiten, sondern nur zu den schon vorher behandelten „Kontrasten nicht aufgelöster Kristalle", die sich den hier untersuchten „Gitterstrukturen" als gleichmäßiger Untergrund unterlagern.

die Amplitude der gestreuten Strahlung nach dem *Kirchhoff*schen Gesetz unter Verwendung der schon vorher benutzten Bezeichnungen

für Strichgitter:

$$u^A = \frac{u}{\lambda}\int_{-L_1/2}^{+L_1/2} e^{ik\xi\alpha}\,d\xi \int_{-L_2/2}^{+L_2/2} e^{ik\eta\beta}\,d\beta + \frac{\Delta u}{\lambda}\int_{-L_1/2}^{+L_1/2} \cos^2\pi\frac{\xi}{a_1}\cdot e^{ik\xi\alpha}\,d\xi \int_{-L_2/2}^{+L_2/2} e^{ik\eta\beta}\,d\eta \tag{4a}$$

für Kreuzgitter:

$$u^A = \frac{u}{\lambda}\int_{-L_1/2}^{+L_1/2} e^{ik\xi\alpha}\int_{-L_2/2}^{+L_2/2} e^{ik\eta\beta}\,d\beta + \frac{\Delta u}{\lambda}\int_{-L_1/2}^{+L_1/2} \cos^2\pi\frac{\xi}{a_1}\cdot e^{ik\xi\alpha}\,d\xi \int_{-L_2/2}^{+L_2/2} \cos^2\pi\frac{\eta}{a_2}\, e^{ik\eta\beta}\,d\eta \tag{4b}$$

Aus Gleichung (4a) und (4b) ergibt sich die Amplitude der Beugungsfigur

des Strichgitters:

$$u^A = \frac{u}{\lambda} L_1 \frac{\sin N_1 A_1}{A_1}\cdot L_2 \frac{\sin N_2 A_2}{A_2} + \frac{\Delta u}{\lambda}\cdot\frac{L_1}{2}\cdot\frac{1}{\frac{a_1^2}{\lambda^2}\sin^2\alpha - 1}\cdot\frac{\sin N_1 A_1}{A_1} L_2 \cdot \cdot\frac{\sin N_2 A_2}{A_2} \tag{5a}$$

des Kreuzgitters:

$$u^A = \frac{u}{\lambda} L_1 \frac{\sin N_1 A_1}{A_1} L_2 \frac{\sin N_2 A_2}{A_2} + \frac{\Delta u}{\lambda}\cdot\frac{L_1}{2}\frac{1}{\frac{a_1^2}{\lambda^2}\sin^2\alpha - 1}\cdot\frac{\sin N_1 A_1}{A_1}\cdot \cdot\frac{L_2}{2}\frac{1}{\frac{a_2^2}{\lambda^2}\sin^2\beta - 1}\cdot\frac{\sin N_2 A_2}{A_2} \tag{5b}$$

Durch Quadrieren und Integration nach α und β folgt aus (5a) und (5b) die gesamte vom Amplitudengitter in ein einzelnes Interferenzmaximum gestreute Intensität

von Strichgittern:

$$I^A_{(0)} = \left(u + \frac{\Delta u}{2}\right)^2 L_1 L_2 \tag{6a}$$

$$I^A_{(1)} = I^A_{(\bar 1)} = \frac{\Delta u^2}{16} L_1 L_2 \tag{6b}$$

von Kreuzgittern:

$$I^A_{(00)} = \left(u + \frac{\Delta u}{4}\right)^2 L_1 L_2 \tag{7a}$$

$$I_{(10)} = I_{(\bar 10)} = I_{(0\bar 1)} = I_{(01)} = \frac{\Delta u^2}{64} L_1 L_2 \tag{7b}$$

$$I^A_{(11)} = I^A_{(1\bar 1)} = I^A_{(\bar 11)} = I^A_{(\bar 1\bar 1)} = \frac{\Delta u^2}{256} L_1 L_2 \tag{7c}$$

Den Voraussetzungen gemäß wird jetzt die Interferenzintensität des Amplitudengitters mit der des Kristallgitters zur Übereinstimmung gebracht. Für geringe prozentuelle Durchlässigkeitsdifferenzen $\frac{\Delta u}{u}$ im Amplitudengitter wird dann

für Strichgitter[10]:

$$I_0 = I^A_{(0)} \tag{8a}$$

$$I^K_{(100)} = I^A_{(1)} \quad I^K_{(\bar{1}00)} = I^A_{(\bar{1})} \tag{8b}$$

für Kreuzgitter[11]:

$$I_0 = I^A_{(00)} \tag{9a}$$

$$I^K_{(100)} = I^A_{(10)} \quad I^K_{(\bar{1}00)} = I^A_{(\bar{1}0)} \quad I^K_{(010)} = I^A_{(01)} \quad I^K_{(0\bar{1}0)} = I^A_{(0\bar{1})} \tag{9b}$$

Nicht berücksichtigt wird im Fall des Kreuzgitters die Interferenz (11), die wegen ihrer geringen Intensität für die Bildkontraste nicht sehr wesentlich erscheint. Zwar hat diese Vernachlässigung ein anderes „Bild" zur Folge, wie auch frühere Versuche über die übermikroskopische Abbildung von Kristallgittern mit dem Lichtmikroskop zeigten[12]. Jedoch dürften diese Bildänderungen für die Abschätzung der Kontrastdifferenzen ohne Belang sein.

Aus den Gleichungen (8ab, 9ab) ergeben sich für $\Delta u \ll u$ die Elektronen-Bildkontraste von Kristallen für die Abbildung als

Strichgitter zu:

$$\frac{\Delta I}{I_0} = 2\frac{\Delta u}{u} = 8 \cdot 10^8 \cdot \Phi \cdot S \cdot \frac{\lambda}{a_1 \cdot a_2} \cdot N_3 \tag{10a}$$

Kreuzgitter zu:

$$\frac{\Delta I}{I_0} = 16 \cdot 10^8 \Phi S \frac{\lambda}{a_1 \cdot a_2} N_3 \tag{10b}$$

mit a_i und λ in Å. Der Faktor N_3 in Gl. (10) stammt daher, daß $\mathfrak{a}_3$ parallel zur optischen Achse ist und daß daher die Bilder von Atomen, die auf dieser Achse liegen, zur Deckung gelangen.

---

[10] „Strichgitter" heißt von hier ab, daß an der Bildentstehung nur die Kristallgitterinterferenzen (000), (100), ($\bar{1}$00) oder (000), (010), (0$\bar{1}$0) beteiligt sind, so daß nach der *Abbe*schen Theorie das Bild eines Strichgitters entsteht.

[11] „Kreuzgitter" heißt von jetzt, daß die Kristallgitterinterferenzen (000), (100), ($\bar{1}$00), (010), (0$\bar{1}$0) an der Bildentstehung beteiligt sind, so daß nach der *Abbe*schen Theorie das Bild eines Kreuzgitters entsteht.

[12] *H. Boersch*, Z. techn. Physik **19**, 337 (1938): Phys. Z. **39**, 933 (1938); Z. Elektrochemie **46**, 444 (1940).

Für den folgenden zahlenmäßigen Vergleich des Leistungsvermögens der bisher untersuchten Verfahren wird vorausgesetzt, daß sowohl die Kristallgitterkonstante $a = a_1 = a_2$ des einfach kubischen Kristallgitters ($S = 1$) wie das prinzipielle und praktische[13] Auflösungsvermögen des Mikroskops 3 Å beträgt, und daß ein Elektronenkontrast von $\Delta I/I_0 = 4 \cdot 10^{-2}$ bei einer Wellenlänge von 0,05 Å nachweisbar ist. Unter diesen Umständen werden *Einzelatome*[13] mittels des Verfahrens der *Streuabsorption* für Atome von $Z \geqq 64$ an und *monoatomare amorphe*[13] *und kristalline* (Abb. 1 und 2 dieser Arbeit) *Schichten* gleicher Bedeckung von $Z \geqq 57$ bzw. $Z \geqq 65$ an *ohne Auflösung ihrer atomaren Struktur* durch ihren Kontrast nachweisbar (in den beiden letzteren Fällen kann das praktische Auflösungsvermögen sogar beliebig klein sein). Die Einführung des *Phasenkontrastverfahrens* in die Elektronenmikroskopie bringt gegenüber diesen Werten einen erheblichen Fortschritt, da es die *Atomstruktur von monoatomaren Kristallschichten* (Kreuzgitter) schon von einer Ordnungszahl $Z \geqq 1$ an nachzuweisen gestattet! Auch auf Einzelatome und amorphe Schichten dürfte dieses Verfahren mit prinzipiell gleichem Erfolg anwendbar sein. Diese Kontraststeigerung durch das Phasenkontrastverfahren ist auf die Interferenz zwischen Primärstrahl und Streuelektronen zurückzuführen, während die Kontraste durch Streuabsorption nur die Folge eines Intensitätsverlustes des Primärstrahls durch abgefangene Streuelektronen sind.

Das Resultat dieser und der vorangegangenen Arbeiten besteht also darin, daß monoatomare kristalline und amorphe Schichten aus Atomen höherer Ordnungszahl schon bei dem jetzigen Auflösungsvermögen durch ihren Kontrast nachweisbar sind und daß Atome als Einzelatome und als Detail im Kristall erkennbar werden, wenn es gelingt, das Auflösungsvermögen um den notwendigen Betrag zu steigern.

Die zu Beginn dieser Untersuchungen aufgeworfene Frage kann daher dahin beantwortet werden, daß es durchaus sinnvoll ist, das Auflösungsvermögen des Elektronenmikroskops trotz des großen Aufwandes bis zur Auflösung der Atomabstände zu verbessern und daß mit der Abbildung der Atome grundlegende und prinzipiell neue Erkenntnisse gewonnen werden können.

---

[13] Vgl. I.

Über Äther von N-Methylolsäureamiden.

(Vorläufige Mitteilung.)

Von **A. Chwala**, Wien.

(Eingelangt am 8. Oktober 1947. Vorgelegt in der Sitzung am 9. Oktober 1947).

Es war interessant, die Eigenschaften von Äthern niedermolekularer N-Methylolsäureamide wegen der Häufung von hydrophilen polaren Gruppen in einem relativ kleinen Molekül zu studieren. Ihre Herstellung ist noch nicht beschrieben worden.

Als Ausgangsmaterial dienten die N-Methylolsäureamide, die in bekannter Weise und in glatter Reaktion aus den entsprechenden Säureamiden – vorzugsweise Formamid sowie Acetamid – und Formaldehyd (Paraformaldehyd) erhalten wurden. Die Umsetzung der N-Methylolsäureamide mit niedermolekularen Alkoholen erfolgt in Gegenwart von geringen Mineralsäuremengen in der Wärme. Zweckmäßig nimmt man einen großen Alkoholüberschuß. Auf diese Weise konnten die Äther des N-Methylolacetamids und des N-Methylolpropionamids leicht und in guter Ausbeute erhalten werden. Hingegen gelang es nicht, die Methyl-, Äthyl- usw. Äther des N-Methylolformamids auf diese Weise in nennenswerten Mengen zu gewinnen. Das zu labile Formamid wird unter den herrschenden Bedingungen (Wärme, verhältnismäßig lange Reaktionsdauer) größtenteils verseift. Es wurde deshalb versucht, durch Abkühlen bis auf -80^0 während der Verätherung die Hydrolyse zurückzudrängen, was auch gelang. Doch sinkt gleichzeitig die Reaktionsgeschwindigkeit so stark, daß nur ein geringer Umsatz erfolgt. Beispielsweise konnten nach 50 Stunden bei -70^0 nur 11 % der theoretisch geforderten Menge an Methyläther des N-Methylolformamids erhalten werden.

Die niedermolekularen Äther der N-Methylolsäureamide sind wasserhelle Flüssigkeiten, die sich leicht in Wasser, Alkohol, Aceton u. dgl. lösen. Der besonders eingehend untersuchte Methyläther des N-Methylolacetamids ($CH_3CONHCH_2OCH_3$) mischt sich mit Wasser in jedem Verhältnis und zeigt stark hygroskopische Eigenschaften. Durch Erwärmen mit verdünnten Säuren spaltet er die Methoxylgruppe infolge seiner acetalartigen Struktur ab.

Experimenteller Teil.

N-Methylolacetamid: Acetamid (0,2 % Essigsäure, 0,0 % Ammoniumacetat, 1,8 % Wasser, 98 % Acetamid) wurde mit der äquivalenten Menge Paraformaldehyd (96,5 % ig) zusammengeschmolzen und durch Zusatz von 0,1 % Kaliumhydroxyd (in Form einer 40 % igen Lauge) zur Umsetzung gebracht (15 Min. bei ca. 60^0). Die beim Erkalten kristallin erstarrende Masse wurde aus wenig Aceton und dann aus wasserfreiem Dioxan umkristallisiert (Feuchtigkeitsausschluß). Man erhält farblose, sehr hygroskopische Kristalle: Schmp. $56-57^0$.

$C_3H_7O_2N$ Ber. N 15,72. Gef. N 15,7.
Formaldehyd: Ber. 33,7. Gef. 33,8.

N-Methoxymethyl-acetamid: 1 Mol N-Methylolacetamid wird mit 10 bis 15 Molen reinem, wasserfreien Methanol und 0,5% konz. Schwefelsäure (bezogen auf Alkoholgewicht) 15 – 20 Stunden auf 50—60° unter Rückfluß erhitzt. Man neutralisiert, verdunstet das überschüssige Methanol und destilliert den rohen Äther im Vak. Die Vakuumdestillation wird wiederholt. $Sdp._{10}$ 104°. Farblose Flüssigkeit. Ausbeute 90 – 94% d. Th.

$C_4H_9O_2N$ Ber. N 13,59, CH_3O 31,07. Gef. N 13,48, CH_3O 30,81.

Über die Konstitution der Ligninsulfosäure.

(Vorläufige Mitteilung.)

Von **K. Kratzl.**

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien,
Organische Abteilung und Abteilung für Chemie des Holzes.

(Eingelangt am 28. November 1947. Vorgelegt in der Sitzung am 11. Dezember 1947.)

Durch zahlreiche Modellversuche konnte kürzlich[1] festgestellt werden, daß nur Sulfosäuren, die sich von Aldolen ableiten, mit Alkali zu Aldehyden aufgespalten werden (reversibler Aldoltypus). Dagegen erwiesen sich Acyloine und Sulfosäuren, die sich von diesen ableiten, als nicht spaltbar.

Es konnte l. c. weiter gezeigt werden, daß mit Alkali allein weder das Lignin im Holz noch ein Ligninpräparat Vanillin ergibt. Wir stellten daher die Forderung auf, daß im Lignin eine gegen Alkali stabile Bindung durch Sulfitierung in eine Sulfosäure des „reversiblen" Aldoltypus umgewandelt werden muß[1].

Durch diese Forderung ließ sich eine Auswahl der Kondensationsschemen für Lignin treffen. Als wahrscheinlichste von den von *K. Freudenberg* diskutierten Formulierungen wurde die sich an die Vorstellungen *P. Klasons'* anschließende Auffassung eines ätherartig kondensierten Coniferylaldehyds angenommen, der *neben Vanillin* als zweites Hydrolysenprodukt *Acetaldehyd* erwarten läßt (Formeln siehe S. 174).

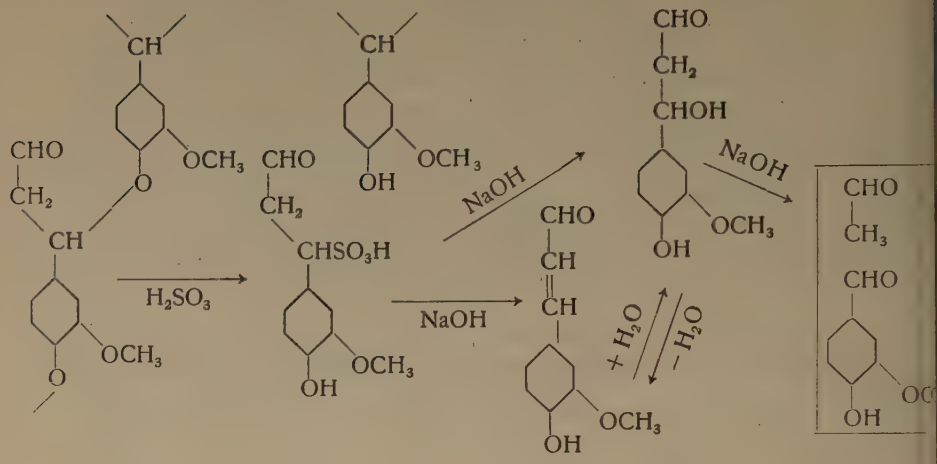
Es ist nun gelungen, den aus diesen Überlegungen zu erwartenden *Acetaldehyd* in guter Ausbeute *neben Vanillin* durch alkalische Hydrolyse der Ligninsulfosäure zu erhalten, zu isolieren und als 2,4-Dinitrophenylhydrazon zu bestimmen.

Auch die Bromierung der Ligninsulfosäure, bei der wir[2] Bromoform erhalten hatten, konnte so geleitet werden, daß wir den *Dibromacetaldehyd* in guter Ausbeute als kristallisiertes Hydrat isolieren konnten.

---

[1] *K. Kratzl*, Experientia **2**, 496 (1946); *K. Kratzl* und *I. Khautz*, Mh. Chem. (im Druck).

[2] *K. Kratzl* und *Ch. Bleckmann*, Experientia **2**, 24 (1946); *K. Kratzl* und *Ch. Bleckmann*, Mh. Chem. **76**, 185 (1946).



Es ist somit, jedenfalls für einen Teil der Ligninsulfosäure[1], die Struktur einer (polymeren) *Coniferylaldehydhydrosulfosäure* weitgehend sichergestellt, da wir von dem nach unseren Überlegungen zu erwartenden Phenylpropankörper nun das gesamte C_6-C_3-System in Form von kris allisierten Hydrolyseabbauprodukten erhalten haben.

Die Hypothese über das Vorhandensein eines „maskierten" konjugierten C=C−C=O-Systems als Vorbedingung der leichten Sulfitierbarkeit des Lignins und der charakteristischen alkalischen Hydrolyse der Ligninsulfosäuren gewinnt dadurch an Wahrscheinlichkeit.

Ein Dehnungseffekt bei Myosinfilmen.

(Vorläufige Mitteilung.)

Von **O. Kratky, E. Schauenstein** und **E. Treiber.**

Aus dem Institut für theoretische und physikalische Chemie der Universität Graz.

(Eingelangt am 29. November 1947. Vorgelegt in der Sitzung am 11. Dezember 1947.)

Mißt man das ultraviolette Absorptionsspektrum von ca. 0,08%igen Myosinlösungen in KCl-hältigem Phosphatpuffer ($p_H = 6{,}3$), die man in bekannter Weise[1, 2] aus dem Muskelbrei frisch geschlachteter Kaninchen gewonnen hat, so erhält man ein breites und ziemlich flaches Maximum bei $3600-3700\,mm^{-1}$ [3]. Es darf mit ziemlicher Sicherheit den im Myosin enthaltenen aromatischen Aminosäuren Tyrosin und Tryptophan

[1] *H. H. Weber,* Naturwiss. **27,** 33 (1939).
[2] *H. J. Deuticke,* Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem. **224,** 216 (1934).
[3] *M. N. Ljubimowa* und *N. S. Schipalow,* Chem. Zbl. **1941 II,** 49.

zugeordnet werden[4], deren Absorptionsmaxima in neutraler wäßriger Lösung bei 3650 und 3600 mm^{-1} liegen. Im Vergleich zu einer wäßrigen Modellösung von Tyrosin und Tryptophan, die auch die wichtigsten der übrigen im Myosin gefundenen Aminosäuren enthält, zeigt die Myosinlösung eine ziemlich verwaschene Bandenstruktur, was die Vermutung nahelegt, daß der Bindungszustand der aromatischen Aminosäuren im Myosinteilchen doch einen Einfluß auf ihre Absorption im Ultraviolett ausübt. Dies stünde allerdings im Widerspruch zu der von mehreren Autoren[5, 6, 7] auf Grund von Untersuchungen an anderen Proteinen vertretenen Ansicht.

Durch Ausfällen unter Wasser kann man aus der Myosinpufferlösung — je nach den Versuchsbedingungen — 0,001 – 0,05 mm dicke Filme gewinnen, die sowohl im trockenen Zustand als auch mehrere Stunden im Wasser gequollen, ein Absorptionsspektrum zeigen, das mit dem Lösungsspektrum von Myosin praktisch identisch ist. Die Myosinlösung ($p_H = 6{,}3$) zeigt ein $\log \varepsilon'_{max}$ bei 3670 mm^{-1} von 1,14, der trockene, ungedehnte Film ein $\log \varepsilon'_{max}$ von 1,09 bei einer ungefähren Dichte von 1,19; die Übereinstimmung der speziellen Extinktionskoeffizienten von Film und Lösung ist demnach durchaus befriedigend. Beim Übergang von der Myosinlösung zum Myosinfilm erfolgt also keine wesentliche Änderung der im Gebiet 3000 – 4000 mm^{-1} absorbierenden chromophoren Systeme.

Dehnt man jedoch solche gequollene Filme, so tritt bereits bei ca. 2% Dehnung eine Verflachung der Bande dadurch auf, daß bei gleichbleibender Höhe des Maximums das Minimum bei 3950 mm^{-1} sich zu heben beginnt. Bei 5% Dehnung ist der Vorgang bereits praktisch abgeschlossen und die Absorptionskurve zeigt nunmehr von 3600 – 4000 mm^{-1} völlig horizontalen Verlauf.

Es zeigte sich, daß man genau den gleichen Effekt an Myosinpufferlösungen erzielen kann, wenn man das p_H der Lösung von + 6 auf + 9 erhöht. Hier läßt sich der Effekt auf Grund von Vergleichsmessungen an reinen Tyrosin- bzw. Tryptophanlösungen mit Sicherheit auf die Dissoziation des phenolischen Hydroxyls im Tyrosin zurückführen, die bei $p_H = 9$ bereits mehr als 10% der Tyrosinmoleküle erfaßt hat. Obgleich eine gesicherte Deutung des Effektes gegenwärtig noch nicht gegeben werden kann, so scheinen doch bereits jetzt die Ergebnisse unserer Untersuchungen darauf hinzuweisen, daß beim Dehnen gequollener Myosinfilme die dadurch hervorgerufene dichtere Packung der anfangs locker gelagerten Teilchen eine Ionisierung der phenolischen OH-Gruppe der eingebauten Tyrosinmoleküle bewirken kann. Eine dieser Ansicht entsprechende außergewöhnlich starke sprunghafte Volumensabnahme gequollener Myosinfilme innerhalb der ersten 10 Dehnungsprozente konnte bereits experimentell gefunden werden.

---

[4] *E. R. Holiday*, Biochemic. J. **30**, 1795 (1936).
[5] *Arnold* und *Kistiakowsky*, J. Amer. chem. Soc. **54**, 1713 (1936).
[6] *Gulland, Holiday* und *Macrae*, J. chem. Soc. London **1934**, 1639.
[7] *Abderhalden* und *Haas*, Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem. **166**, 78 (1927).

Die Untersuchungen werden in dieser Richtung fortgesetzt und an anderer Stelle ausführlich mitgeteilt werden.

Werte für $\log \varepsilon'_{max} - \log \varepsilon'_{min}$
$(3670\,\nu')$ $(3950\,\nu')$

p_H	Lösung	Film	Dehnung
		0,12	0 % (ungequollen)
+ 6,3	0,08	0,09	0 % (gequollen)
+ 7,3	0,07	0,06	2 % (gequollen)
+ 8,4	0,00	0,01	3 % (gequollen)
+ 9,0	0,00	0,00	5 % (gequollen)

Errata.

In der ersten Mitteilung der Reihe „Untersuchungen über bakteriostatische Chinone und andere Antibiotica" (Mh. Chemie **76**, 180 – 184 [1946]) ist auf S. 183, zweite Zeile v. u., an Stelle von „Phenolphthalein" „Methylrot" zu lesen.

In der Abhandlung „Über Quellungsgleichgewichte von Polystyrol in binären Flüssigkeitsgemischen" von *J. W. Breitenbach* und *H. P. Frank* (Mh. Chem. **76**, 282 [1947]) muß in Abb. 4 auf S. 284 die Ordinatenbezifferung (Mole Flkt/Gmol PS) 5 und 10 an Stelle von 0,5 und 1,0 lauten.

Herausgeber: Österreichische Akademie der Wissenschaften, Wien I, Universitätsplatz 2. — Verlag: Springer-Verlag, Wien I, Mölkerbastei 5. — Für den Inhalt verantwortlich: Pd. Dr. F. Galinovsky, Wien IX, Währinger Straße 38. — Druck: Christoph Reisser's Söhne, Wien V, Arbeitergasse 1—7.
Papierzuweisung: 101/47/10/805.

Fortsetzung von der II. Umschlagseite

bar nach jeder Sitzung erscheint (in Kommission beim Springer-Verlag, Wien I). Die Sitzungstage des laufenden Jahres sind auf dem Umschlag der Monatshefte abgedruckt. Für die während der Ferien einlaufenden Manuskripte ist die Vorsorge getroffen (Beschluß der Klasse vom 21. November 1946), daß sie von einem Mitglied der Kommission geprüft und in Druck gegeben werden, während die Vorlage in der ersten folgenden Klassensitzung nachträglich erfolgen kann, so daß in der Drucklegung geeigneter Manuskripte eine Verzögerung nicht eintritt.

6. Die Drucklegung erfolgt grundsätzlich in der Reihenfolge des Einlaufs, sofern die Korrekturen pünktlich erledigt werden.

7. Kurze Mitteilungen (Umfang bis zu 2 Druckseiten der Monatshefte), deren Inhalt ein besonders rasches Erscheinen rechtfertigt, können außerhalb der normalen Reihenfolge in das gerade im Druck befindliche Heft eingereiht werden. Für Einsendung, Prüfung und Aufnahme gilt sonst Ziffer 5.

8. Es wird ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht, daß mit der Annahme des Manuskriptes durch die Mathematisch-Naturwissenschaftliche Klasse das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag übergeht, und zwar bis zum 31. Dezember desjenigen Jahres, das auf das Jahr des Erscheinens folgt. Es können somit grundsätzlich nur Arbeiten aufgenommen werden, die vorher weder im Inlande noch im Auslande veröffentlicht worden sind und die auch nicht anderweitig zu veröffentlichen sich der Verfasser verpflichtet.

9. Die Verfasser erhalten vom Verlag eine Fahnenkorrektur. Mit den korrigierten Fahnen ist das Manuskript an den Verlag zurückzusenden, das bei der Akademie der Wissenschaften in Wien verwahrt wird. Revisionen können grundsätzlich nicht geliefert werden.

10. Die Verfasser erhalten von ihrer Arbeit 75 Sonderdrucke unentgeltlich und können bis zu 125 Exemplare gegen angemessene Entschädigung vom Verlag beziehen, wenn diese bei Rücksendung der Fahnenkorrektur bestellt werden. Die Kosten hierfür sind im eigenen Interesse vorher beim Verlag zu erfragen.

11. Für die Sicherung oder Veröffentlichung solcher wissenschaftlicher Arbeiten, die für die „Monatshefte" aus äußeren Gründen nicht in Frage kommen, stehen noch folgende Einrichtungen der Akademie zur Verfügung:

a) Zur Sicherung von Prioritätsrechten nimmt die Akademie versiegelte Schreiben zwecks befristeter oder unbefristeter Hinterlegung entgegen.

b) Umfangreiche Arbeiten, auch solche von zusammenfassendem Charakter, Monographien o. ä. können der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Klasse zur Veröffentlichung im Rahmen der hierfür vorgesehenen „Denkschriften der Österreichischen Akademie der Wissenschaften" vorgelegt werden. Diese Beiträge werden in Zukunft gesondert betitelt, gebunden und einzeln käuflich herausgegeben werden.

12. Zur raschen Veröffentlichung ihrer Arbeiten können die Autoren durch möglichst knappe Fassung der Texte selbst am wirkungsvollsten beitragen. Die Herausgeber und die Schriftleitung behalten sich ausdrücklich das Recht vor, die von ihnen für nötig erachteten Kürzungen und Änderungen in den Texten vorzunehmen, sowie gegebenenfalls die Zusammenfassung mehrerer kürzerer Mitteilungen verwandten Inhalts zur Ersparung von Raum vorzuschlagen.

Herausgeber, Schriftleitung und Verlag

Fortsetzung von der II. Umschlagseite

Seite

Bretschneider, H. Über β-Chlor-β-phenyl-äthylamin-Derivate und einige Umwandlungen derselben in halogenfreie Verbindungen. (5. Mitt. über Studien auf dem Gebiete der Phenylalkanolamine) 82

Bretschneider, H. Über verschiedene Reaktionen an Phenylalkanolaminen und Phenylalkanonaminen. (6. Mitt. über Studien auf dem Gebiete der Phenylalkanolamine) 117

Hromatka, O. und E. Eiles †. Über die Kondensation von Acrylester mit Formylaminen 129

Hromatka, O. und R. Kerl. Über eine Schnellmethode zur Bestimmung des Carotins 139

Halla, F., L. Egartner und R. Weil. Metallabscheidung unter Mitwirkung von Mischkristallbildung 155

Boersch, H. Über die Möglichkeit der Abbildung von Atomen im Elektronenmikroskop III. Kontraste von Kristallgittern uud elektronenmikroskopisches Phasenkontrastverfahren 163

Chwala, A. Über Äther von N-Methylolsäureamiden. (Vorläufige Mitt.) 172

Kratzl, K. Über die Konstitution der Ligninsulfosäure. (Vorläufige Mitt.) 173

Kratky, O., E. Schauenstein und E. Treiber. Ein Dehnungseffekt bei Myosinfilmen. (Vorläufige Mitt.) 174

Im Springer-Verlag in Wien erscheinen auf dem Gebiete der Naturwissenschaften folgende Forschungszeitschriften und Archive:

Acta Physica Austriaca. Unter Mitwirkung der Österreichischen Akademie der Wissenschaften herausgegeben von K. W. F. Kohlrausch, Graz, und H. Thirring, Wien. Schriftleitung: P. Urban, Graz.

Monatshefte für Mathematik. Herausgegeben von A. Duschek, Wien, W. Gröbner, Innsbruck, N. Hofreiter, Wien, R. Inzinger, Wien, J. Radon, Wien, L. Vietoris, Innsbruck.

Mikrochemie vereinigt mit Mikrochimica Acta. Schriftleitung: A. A. Benedetti-Pichler, New York, und M. K. Zacherl, Wien.

Archiv für die gesamte Virusforschung. Herausgegeben von Prof. Dr. R. Doerr, Basel.

Zeitschrift für allgemeine Zellforschung und mikroskopische Anatomie. Herausgegeben von W. Bargmann, Kiel, und J. Seiler, Zürich.

Chromosoma. Zeitschrift für Zellkern- und Chromosomenforschung. Herausgegeben von H. Bauer, Hechingen; T. Caspersson, Stockholm; C. D. Darlington, London; Th. Dobzhansky, Pasadena; L. Geitler, Wien; A. Müntzing, Lund; F. Schrader, New York; J. Seiler, Zürich.

Österreichische Botanische Zeitschrift. Herausgegeben von L. Geitler, Wien.

Österreichische Zoologische Zeitschrift. Herausgegeben von O. Storch, Wien.

Österreichisches Ingenieur-Archiv. Schriftleitung: F. Magyar, Wien, und K. Wolf, Wien.

Auskunft über Erscheinungsweise, Bezugsmöglichkeiten, Preise usw. erteilt der Verlag

Printed in Austria